Aus der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf

(Direktor: Prof.Dr. Dr. A. Greither)

DIE ROLLE PSYCHISCHER UND SOMATISCHER FAKTOREN BEI DER ENTSTEHUNG DES HERPES SIMPLEX

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Maria Brenninkmeyer

1985

RIJKS-
HERB.
LEIDEN

Aus der Universitäts-Hautklinik Düsseldorf

(Direktor: Prof.Dr. Dr. A. Greither)

DIE ROLLE PSYCHISCHER UND SOMATISCHER FAKTOREN BEI DER ENTSTEHUNG DES HERPES SIMPLEX

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Maria Brenninkmeyer

1985

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. A. Hopf

Referent
gez./ Prof. Dr. Rechenberger

Korreferent
gez./ Prof. Dr. Goslar

Meinen Eltern mit
Dank gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0106

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.1.	Allgemeine Erklärungen zur Herpes simplex-Virus-Infektion	3
1.2.	Der Stellenwert von HSV-Infektionen in der Literatur über Psychodermatosen	5
2.	DER EINFLUSS PSYCHISCHER FAKTOREN BEI HERPES SIMPLEX REZIDIVANS	7
2.1.	Serologische Analysen psychisch kranker Patienten	7
2.2.	Persönlichkeitsprofil von Patienten mit Herpes simplex rezidivans	12
2.3.	Die Wirkung einzelner Stimmungsfaktoren auf Herpes simplex rezidivans	16
2.4.	Der Einfluß trauriger Lebenssituationen auf den Herpes	18
2.5.	HSV und Hypnose	21
2.6.	Die Haut als Sinnesorgan	23
2.7.	Psychotherapie bei Herpes simplex	27
3.	DIE ROLLE DES HERPES SIMPLEX-VIRUS BEI DEPRESSIONEN	28
3.1.	Hypothese von der Reserpin-ähnlichen Wirkung des HSV	28
3.2.	Biochemische Grundlagen der Depression	29
3.3.	HSV-induzierte biochemische Veränderungen	32
3.4.	Schlußfolgerung	35
4.	IMMUNOLOGISCHE PROZESSE BEI HSV-INFEKTIONEN	39
4.1.	Immunologische Grundlagen der Virus-Abwehr	40
4.2.	Besonderheiten des HSV bei der Immunreaktion	42
4.3.	Mechanismus der Rezidivbildung	46

Seite

5. STRESS-INDUZIERTE HSV-INFEKTIONEN 49

5.1. Fallbeschreibungen 49

5.2. Die Wirkung von Streß auf den Organismus 51

5.3. Die immunsuppressive Wirkung von Streß 53

6. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG 60

7. LITERATURVERZEICHNIS 73

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Der Dermatologe sieht in der Sprechstunde fast täglich Patienten, die an einem rezidivierenden Herpes labialis oder Herpes progenitalis leiden, und bei denen psychische Faktoren wahrscheinlich an der Manifestation beteiligt sind. Da es sich um eine Viruserkrankung handelt, ist ein multifaktorielles, also psychosomatisches Geschehen in Erwägung zu ziehen.

In dieser Arbeit geht es nicht darum, somatische Gegebenheiten darzustellen, sondern es soll der Versuch gemacht werden, mitbedingende psychische Faktoren zu objektivieren. Die übergreifende Frage lautet also: Durch welche pathophysiologischen Vorgänge können psychische Stimuli eine virale Infektion auslösen, speziell eine Herpes simplex Virus- Infektion. Oberflächlich gesehen scheint es fast selbstverständlich zu sein, daß Streß, Ekel oder andere emotionale Zustände ein Herpes-Bläschen induzieren können, doch der pathogenetische Mechanismus ist noch nicht so weit geklärt, daß diese Annahmen als wissenschaftlich fundiert akzeptiert werden können.

Aufgabe dieser Arbeit ist es darzustellen, was bis heute zu diesem Thema in der Literatur beschrieben wurde, welche Versuche angesetzt wurden, und welche Beiträge sie zu dieser Problematik liefern können.

Die erste Frage, die es zu klären gilt, ist: Welche psychischen Prozesse werden mit Herpes simplex rezidivans überhaupt in Verbindung gesetzt? Es handelt sich um Beschreibungen von seelischen Erkrankungen, charakterlichen Dispositionen und Situationen, die mit einer herpetischen Krankheit assoziiert werden können. Erst im zweiten Schritt wird die Frage nach den zugrunde liegenden Mechanismen gestellt, welche auf biochemischer und immunologischer Ebene diskutiert werden sollen. Von speziellem Interesse für diese Arbeit ist der Faktor Streß, der deswegen besonders angesprochen wird. Es taucht zuerst wieder die Frage auf: Gibt es wissenschaftlich dokumentierte Fälle, bei denen Streß eindeutig eine Herpes-Infektion mitausgelöst hat? Danach gilt es zu untersuchen, wie Streß allgemein auf den Organismus wirkt und wie es genauer auf die Virus-Abwehr des Wirtes Einfluß hat.

Es werden in den folgenden Kapiteln viele verschiedene Themenkreise angesprochen werden, die aber bei einem solchen psychosomatischen Geschehen alle mit zu berücksichtigen sind. Über die eigentlichen pathophysiologischen Vorgänge bei psychisch induziertem Herpes finden sich leider die wenigsten Literaturquellen. Im Index Medicus der Jahre 1970 bis 1980 ließen sich zum Beispiel nur 10 Angaben unter der Rubrik "Physiopathologie" bei Herpes-Erkrankungen nachweisen.

Erst durch das Ausweiten der ursprünglichen Frage ließ sich der aktuelle Forschungsstand auf dem Gebiet des psychosomatischen Herpes erfassen.

1.1. Allgemeine Erklärungen zur Herpes simplex Virus-Infektion

NASEMANN (93) beschreibt den Herpes folgendermaßen: "Gewöhnlich versteht man unter Herpes simplex eine lokalisierte, virusbedingte Bläscheneruption der Haut oder Schleimhaut, die gruppierte Anordnung der Läsionen zeigt.Sie wird durch das ubiquitär verbreitete Herpes simplex-Virus verursacht. Die weit überwiegende Mehrzahl der Infektionen verläuft klinisch inapparent und kann lediglich anhand des Anstieges homologer Antikörper nachgewiesen werden. Die Erstinfektion durch das Herpes simplex-Virus findet beim Menschen meist in frühen Jahren statt. Der Prozentsatz der Antikörperträger steigt mit zunehmendem Lebensalter an und kann bei älteren Erwachsenen über 90 % betragen.

Man unterscheidet zwischen zwei Typen des Herpes simplex-Virus (HSV).

Typ 1: Herpes simplex, befällt Haut und Mundschleimhaut;

Typ 2: Herpes venereus (genitalis) ist am Gesäß und Genitale zu beobachten.

Nach klinischer oder auch subklinischer Infektion treten Herpes simplex-Antikörper auf, denen die Elemination der Viruselemente häufig nicht vollständig gelingt, so daß der Virus dann lebenslang persistieren kann. Durch Provokationen kann ein Rezidiv entstehen. Auslösende Ursachen könnten zum Beispiel sein: Fieberhafte Erkrankungen wie Grippe, Pneumonie, Meningitis, intensive UV-Strahlung, gastrointestinale Störungen, Allergien, Menstruation, Streß oder allgemeine Schwächung des

· Immunsystems. Personen, die zu rekurrierenden Herpeseruptionen neigen, wird eine sogenannte "Herpes-Disposition" zugesprochen.

1.2. Der Stellenwert von HSV-Infektionen in der Literatur über Psychodermatosen

Die Tatsache, daß ein Herpes labialis durch psychische Faktoren ausgelöst werden kann, wurde in den letzten Jahrzehnten nicht immer wissenschaftlich einstimmig anerkannt. Nimmt man einige Bücher der Dermatologie und psychosomatischen Medizin zur Hand, so fällt auf, daß dem Herpes simplex als Psychodermatose ein recht unterschiedlicher Stellenwert zugeschrieben wird. In WERTHER's Buch "Ober psychogene Dermatosen" (142) spricht der Autor davon, daß jetzt, 1929, die wissenschaftliche Anerkennung der Psychogenese des Herpes gegeben ist. Herpes simplex wird hier als vasomotorische Neurose klassifiziert. Frühe Studien, die teilweise durch Hypnose versuchten, den Einfluß von Emotionen auf den Herpes simplex nachzuweisen, wie HEILIG und HOFF (46), SCHNECK (118) und BLANCK und BRODY (11) werden in M.E.OBERMAYER (94) "Psychocotaneous Medicine" als zuverlässige Quellen zitiert. Eine ähnliche Bestätigung der psychisch bedingten Ätiologie des HS labialis findet sich in "Emotions and Bodily Changes", 1938 geschrieben von DUNBAR und FLANDERS (31). Doch es gibt auch gegensätzliche Stimmen. WHITLOCK (143) kritisiert in "Psychophysiologische Aspekte bei Hautkrankheiten" gerade diese früheren Studien und bewertet sie als "nicht überzeugend". In seiner Klassifikation psychophysiologischer Hautkrankheiten rangiert der Herpes in der letzten Kategorie unter den Dermatosen, die "gelegentlich von emotionalen Faktoren beeinflußt werden". Während ORMSBY und MONTGOMERY "Diseases of the Skin" (95) überhaupt keine psychologischen Faktoren als Mitagenten in der Ätiologie des HS erwähnen, so wird bei WITTKOWER

und RUSSELL (146) in einer kurzen Abhandlung über Neurodermatosen Herpes simplex wenigstens in Klammern als dazugehörig gerechnet. In dem Buch "Introduzione alla Dermatologia Psicosomatica" von R. BASSI (6) kann man sogar eine Fallbeschreibung eines Patienten mit Herpes genitalis nach psychischen Trauma nachlesen.

Zusammenfassend könnte man sagen, daß die Herpes induzierende Rolle von Emotionen durchaus wissenschaftlich anerkannt ist, doch wird dem Herpes simplex als Neurodermatose keine übermäßig große Bedeutung beigemessen.

2. DER EINFLUSS PSYCHISCHER FAKTOREN BEI HERPES SIMPLEX REZIDIVANS

2.1. Serologische Analysen psychisch kranker Patienten

Es liegt eine Reihe von Studien mit seelisch kranken Patienten vor, die hinsichtlich ihres Antikörpertiters gegen Herpes simplex vom Typ 1 untersucht wurden. Das allgemeine Resultat der serologischen Analysen von Patienten einer psychiatrischen Klinik zeigte, daß bei Patienten mit Depressionen ein signifikant höherer Titer von komplementbindenden Herpes simplex-Antikörpern zu messen war als bei Personen mit anderen psychischen Störungen. RIMON und HALONEN (106) basierten ihre Studie auf 184 Fälle, davon 28 Depressive und im Vergleich dazu 156 Patienten mit Schizophrenie, Neurosen, Persönlichkeitsstörungen, etc. In einer nachfolgenden Studie 1971 haben die beiden Autoren ihre Untersuchungen nochmals an 72 Patienten mit Depressionen und 72 Kontrollpersonen (mit anderen psychischen Störungen) wiederholt, so daß sich bei Kombination der beiden Studien die Signifikanz der Ergebnisse $p < 0{,}001$ verbesserte.

Eine Untersuchung von HALONEN, RIMON, AROHONKA und JAENETTI (44) an 318 psychiatrischen Fällen und 32 gesundem Hospitalpersonal, konnte zwar einen signifikant höheren Antikörpertiter gegen Herpes simplex bei Depressiven feststellen, aber nur im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0{,}001$). Im Gegensatz zu früheren Studien war der HSV-Antikörperspiegel bei 54 Schizophrenen ($p < 0{,}01$) und bei der Gruppe anderer psy-

chiatrischer Krankheiten ($p < 0,05$) ebenfalls deutlich erhöht. Am Rande sei noch erwähnt, daß sich die serologischen Analysen auch auf den Antikörpertiter gegen Masern- und Rötelnviren erstreckten. Bezüglich der Röteln-Antikörper war zwischen depressiven und gesunden Patienten kein Unterschied festzustellen. Der Masern-Antikörpertiter war allerdings bei allen Gruppen mit psychischen Störungen niedriger als bei der gesunden Kontrollgruppe.

Eine noch andere Variante dieser Untersuchung bieten LYCKE, NORBY und ROOS (82). Ein signifikant höheres Auftreten ($p < 0,01$) von Herpes simplex (und Cytomegalus-)-Virus-Antikörpern wurde bei depressiven Patienten und solchen mit seniler oder arterio-sklerotischer Dementia gefunden, verglichen mit Schizophrenen, Personen mit anderen psychiatrischen Störungen oder der gesunden Kontrollgruppe. Es wurden insgesamt Seren von 539 Patienten untersucht, 35 davon machten die Gfuppe der depressiven Psychosen aus.

Ähnliche Untersuchungen liegen auch für aggressive Psychopathen vor. CLEOBORY, SKINNER, THOULESS und WIDLEY (21) konnten bei 13 aggressiven Psychopathen, im Vergleich zu 14 nichtaggressiven psychiatrischen Patienten und 13 gesunden Kontrollsubjekten einen signifikant höheren Antikörpertiter gegen Herpes simplex -Viren feststellen.

LIBIKOVA et al. (74) fand ebenfalls einen erhöhten Herpes simplex-Antikörpertiter im zerebrospinalen Liquor von Patienten mit seniler

Dementia und bei Häftlingen mit niedrigem IQ. Dieses zweite Ergebnis kam überraschend für die Autoren, es wird jedoch in Anlehnung an CLEOBURY auf die Assoziation zwischen HSV und menschlicher Aggressivität verwiesen.

Diese positive Beziehung zwischen HSV-Antikörpern und Depressionen sowie aggressiven Psychopathen kann jedoch nicht immer als gesichert angenommen werden. Die Studie von POKORNY, RAWLS, ADAM und MEFFERD's (99) mit 197 depressiven und psychopathischen Patienten war eigentlich darauf angelegt, frühere Studien zu bestätigen. Das Ergebnis zeigte jedoch, daß weniger Psychopathen (66 %) positiv auf die Nachweisreaktionen von HSV-Antikörpern reagierten als die Kontrollgruppe (92 %) oder die depressiven Fälle (87 %). In einer nachträglichen Interpretation wurden Unterschiede in der Prozedur dafür verantwortlich gemacht.

FUCILLO et al. (39) stellte ebenfalls keine Beziehung fest zwischen dem Antikörpertiter bei chronisch Straffälligen mit ausgeprägt aggressivem Verhalten und einer normalen Population.

Andere Forscher (19) hatten sich vorgenommen, ganz allgemein den Einfluß viraler Infektionen auf geistige Krankheiten zu testen und untersuchten dafür über vier Monate die Seren aller Neueinstellungen einer psychiatrischen Klinik. Bei keinem der Patienten konnte ein erhöhter Antikörpertiter gegen Herpes simplex, Mumps, Influenza, Masern etc. gefunden werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß zu der Frage nach der Beziehung zwischen herpetischen Erkrankungen und psychischen Störungen, gemessen an dem HSV-Antikörpertiter, sich widersprechende Berichte vorliegen. Die Möglichkeit einer Assoziation scheint zu bestehen, doch weitere, systematische Untersuchungen sind nötig, um eine klare Aussage treffen zu können.

Eine rationale Erklärung für die positiven Befunde konnte noch nicht gefunden werden. Anfangs wurde hypothetisiert, daß durch die HSV-Infektion Veränderungen im Monoaminhaushalt auftreten, die dann eine Depression begünstigen. Wie in einem der folgenden Kapitel noch erläutert werden wird, erwies sich diese Hypothese jedoch als nicht zutreffend.

Ein weiterer Denkansatz wird von WHITLOCK (143) vorgeführt. Er geht davon aus, daß bei sehr depressiven Patienten häufig emotionaler Streß ein Begleitsymptom ist, der mit erhöhtem Steroidausstoß gekoppelt ist und immunsuppressiv wirkt. In Zeiten dieser geschwächten Abwehr, bei akuten oder längere Zeit andauernden emotionalen Störungen, kann es zu klinisch oder subklinisch manifesten Infektionen mit erhöhtem Titer von komplementbindenden Herpes simplex-Antikörpern kommen. Virus und Depressionen hätten in diesem Falle also nur indirekt eine Beziehung zueinander, nämlich durch den gemeinsamen vorausgehenden Faktor emotionalen Streß.

Diese Oberlegung ist jedoch nicht vereinbar mit der Tatsache, daß weder der Masern-, noch der Rötelnantikörpertiter bei Depressiven erhöht ist. Dadurch kann man nach Meinung von HALONEN (44) ausschliessen, daß eine allgemeine Veränderung im Bestand zirkulierender Antikörper für das Ergebnis verantwortlich ist. Eine allgemein abgeschwächte Abwehrlage des Organismus würde sich gegenüber den meisten Bakterien- und Virenerkrankungen nämlich gleich verhalten.

Die Widersprüchlichkeit der Argumente macht deutlich, wie sehr man sich auf diesem Gebiet noch im Dunkeln bewegt. Vorläufig muß man sich noch mit einer deskriptiven Darstellung der Tatsachen und Zusammenhänge zufrieden geben.

.2. Persönlichkeitsprofil von Patienten mit Herpes simplex rezidivans

Aus mehr psychologischer, als serologischer Sicht her wird von manchen Autoren vorgeschlagen, daß in Fällen mit psychisch induziertem Herpes simplex rezidivans, dies an eine bestimmte Persönlichkeitsstruktur gekoppelt ist. BLANK und BRODY (11) untersuchten und behandelten therapeutisch 10 Patienten mit HS-rezidivans, bei denen emotionelle Störungen als auslösende Ursache in Betracht gezogen werden konnten. Es ließ sich eine erstaunliche Uniformität im Persönlichkeitsbild der Patienten feststellen. Die Gruppe wurde charakterisiert als: hysterisch, unreif, passiv, abhängig, unterwürfig, suggestibel, überintensives erotisches Verlangen auf der genitalen Stufe der Entwicklung, unvermeidbare Frustrationen führten zu Regressionen. Psychoanalytisch würden diese Personen als oral-rezeptiv klassifiziert werden. Der Herpes ist hier als vegetative Antwort zu verstehen. Die Therapie half in diesen Fällen die Symptome zu beseitigen. Als bei zwei Patienten eine Sitzung kurzfristig verschoben werden mußte, kam es sofort wieder zur Manifestation eines Herpes-Bläschens. Dieses Beispiel demonstriert die Möglichkeit, daß kausale Zusammenhänge vorliegen können.

Noch deutlicher kommt die ätiologische Bedeutung der Psyche zum Vorschein bei der Studie von DIMITROV (28). Bei 20 Patienten, Männer mit Herpes simplex rezidivans genitalis, wurden die die Krankheit mitbedingenden Faktoren genauer erforscht. Die Persönlichkeit stellte sich analog zu den vorhergehenden Charakteristika dar durch affektive und sexuelle Unreife, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstunsicherheit, Kontaktschwierigkeiten, Obergewissenhaftigkeit und übermäßige Gebunden-

heit an eines der Familienmitglieder. Speziell auf den HS gen. bezogen ließen sich zwei Mechanismen feststellen, die dem Entstehen oder Rückfall der Erkrankung vorangehen: Das Erlebnis einer physischen und moralischen "Unreinheit", und das bewußte oder unbewußte Streben nach Flucht vor einer bevorstehenden Sexualbeziehung, die innerlich unerwünscht oder "unerlaubt" ist. Da die psychischen Faktoren, die zu Impotenz führen, den eben genannten sehr ähnlich sind, wurde angenommen, daß der Genital-Herpes eine Abart der Impotenz sei, die somatischerweise die Sexualunfähigkeit "begründet".

Ein von WEICHSELBAUM (141) vorgestellter Patient mit psychisch bedingtem Herpes simplex progenitalis schließt sich den bereits genannten Persönlichkeitsbeschreibungen an. Ober Jahre hinweg entwickelte dieser Mann nach jedem ehelichen Koitus einen Herpes, den er auf die Unreinlichkeit seiner Ehefrau zurückführen wollte. Bei einer genaueren Untersuchung der Frau konnten jedoch keine HS-Viren entdeckt werden. Mehrere Male wurde Vaginalsekret der Frau auf den Penisschaft des Patienten übertragen, ohne daß er über die Herkunft des Materiales Bescheid wußte. Es entstanden keine Läsionen. Außerehelicher Koitus äußerte sich ebenfalls nicht durch Bläschen. Eine eindeutig psychisch bedingte Ätiologie kann damit angenommen werden. Auslösende Faktoren dieser vegetativen Reaktion waren Gefühle der Scham und Schande, verstärkt durch eine starke Aversion und Angst vor Infektionen, begleitet von Eigenschaften wie Unreife, Suggestibilität und einer übermäßigen Gebundenheit an die Mutter.

Diese drei Studien an insgesamt 31 Patienten lassen die Schlußfolgerung zu, daß bei Patienten, die psychoanalytisch als oral-rezeptiv einzustufen sind, das Auftreten einer Herpes-Infektion als psychosomatischer Ausdruck ihrer emotionalen Konflikte aufzufassen ist. Aussagen zur direkten Kausalität lassen sich nicht formulieren, denn nicht jede oral-rezeptive Person wird auf gewisse Situationen mit einem Herpes simplex reagieren.

Diesen Persönlichkeitsprofiltheorien wird von WHITLOCK (143) zu starke Simplifizierung als auch zu starke Kompliziertheit vorgeworfen. Neuere Methoden mit psychosometrischen Tests, die dem Anspruch nach Reliabilität und Validität etwas näher kommen, werden von ihm bevorzugt. Trotzdem sollte dem psychoanalytischen Ansatz, wenn er wie bei WEICHSELBAUM (141) von serologischen Untersuchungen parallelisiert wird, Beachtung geschenkt werden.

In anekdotenhafter Weise wird sehr oft von dem Entstehen eines Genital-Herpes nach "unerlaubtem" Geschlechtsverkehr berichtet. WERTHER's kurzer Erzählung kommt dabei fast symbolhafter Stellenwert zu: "Ein junges Mädchen hatte ein Schäferstündchen mit ihrem Verlobten in der Wohnung der Tante. Die Tante überraschte leider das junge Paar. Am nächsten Tag traten heftige Schwellungen und Schmerzen an den Labia auf, sie kam besorgt in meine Sprechstunde und zeigte einen ausgebreiteten Herpes genitalis".

Berichte dieser Art können wegen ihrer Unwissenschaftlichkeiten nur unter Vorbehalt gedeutet werden. WHITLOCK (143) kommentiert dazu: "Es ist zu einfach, die Läsionen als Schuldreaktionen oder eine Form der Selbstbestrafung zu interpretieren".

3. Die Wirkung einzelner Stimmungsfaktoren auf Herpes simplex rezidivans

Im vorangegangenen Abschnitt wurde ein umfassendes Persönlichkeitsprofil dargestellt, welches häufig bei HS-genitalis anzutreffen ist. Es handelte sich dabei meist um Personen, deren Psyche stark von grundliegenden emotionalen Konflikten beherrscht wurde. Um einzelne psychische Faktoren spezifizieren zu können, die das Auftauchen von späteren HS-labialis rezidivans voraussagen können, wurden in einer sehr systematischen einjährigen Studie 67 Krankenschwestern untersucht (62).

Aus soziologischen Untersuchungen her sind einige Variablen bekannt, deren Vorhandensein positiv mit dem Auftreten von Herpes korrilieren. Der HS-Antikörpertiter ist bei den sozial niedriger gestellten Gruppen signifikant höher als bei sozial besser gestellten. Ferner ist die Inzidenz von Herpes-Bläschen bei Katholiken höher als bei Protestanten oder Juden. Das Resultat dieser Analyse ergab eine signifikante Korrelation zwischen "social asset" und HS-Pathogenese. Mit dem Begriff "social asset" wurde der scheinbare persönliche Erfolg gemessen, mit dem sozial erwünschenswerte Attribute erlangt werden. (Erfolg in der Schule, soziale Aktivitäten, etc.) Ein niedriges Einschätzen der eigenen sozialen Fähigkeiten soll sich auch in häufigerem Auftreten des HS-labialis ausdrükken. Weiterhin wurden mit Hilfe von Skalen und täglichen Tagebuchaufzeichnungen Stimmungsfaktoren definiert. Die Krankenschwestern, die sich als typisch mehr unglücklich beurteilten, (gemessen mit der Clyde Mood Scale) litten auch öfter unter HS-labialis (Korrelation von 0,42).

Mit Hilfe dieser beiden Variablen konnten ein Drittel bis zur Hälfte aller Herpes-Erkrankungen im einem Jahr vorausgesagt werden. Es wird darauf hingewiesen, daß eine Disposition oder Empfindlichkeit für HS nicht korreliert mit einer allgemeinen Neigung krank zu werden oder dem Auftreten systemischer Erkrankungen.

Um dieses Ergebnis weiter zu konkretisieren, wurde in einer darauffolgenden longitudinalen Studie mit den gleichen Subjekten die Ausgangsfrage gestellt, welche psychologischen Faktoren direkt vor einer spezifischen HS-labialis Episode auftreten würden. Leider war das Ergebnis negativ; es scheint keine systematische Beziehung zwischen Stimmungsfaktoren und dem Ausbruch eines Herpes zu bestehen. Der Widerspruch zur ersten Studie läßt sich auf technische und interpretatorische Probleme zurückführen. Eine Synthese aus beiden wäre die Oberlegung, daß Stimmungsunterschiede nur gelegentlich Auslöser für einen Herpes labialis sein können.

4. Der Einfluß trauriger Lebenssituationen auf den Herpes

Die Frage nach der Beziehung zwischen psychischen Faktoren und Herpes simplex rezidivans wird auch von dem französischen Wissenschaftler CONSOLI (22) angesprochen. Er beschreibt die "personnalitè particulière", die sich unter Streß allgemeiner Art ausbildet und die als Prädisposition für eine herpetische Erkrankung anzusehen ist. Vor allem bei der genitalen Lokalisation des Virus, so stellt er fest, ist es schwierig zu unterscheiden, welche psychischen Mechanismen die Pathogenese auslösen, ob Vermeidung eines sexuellen Konfliktes, Persönlichkeitsfaktoren wie sexuelle Unreife oder allgemeine Intoleranz gegenüber Frustrationen. Umgekehrt hat der Autor bei einem Patienten mit Herpes zoster beobachtet, daß sich dessen diverse Probleme mal in rein psychischer Form (Depressionen), mal in psychosomatischer Form (Zoster-Eruptionen, Magenbeschwerden, Insomnie) manifestierten. Die verschiedenen Symptome lösten einander ab: Unterdrückte Aggressionen und Unannehmlichkeiten im Beruf konnten zwar noch kein Magenulcus induzieren, doch eine leichte Gastritis lag bereits vor. Nachts plagte den Mann durch ständiges Grübeln Insomnie.Seit die Arbeitsmoral sich verschlechtert hatte, waren zwar die Magenschmerzen verschwunden, doch Depressionen stellten sich ein. Als er glaubte, die depressiven Phasen überwunden zu haben, tauchten die vorherigen Symptome wieder auf. Aus den Beschreibungen läßt sich bis jetzt kein zugrunde liegendes Prinzip erkennen. Ein neu hinzutretendes Problem, nämlich der Verlust seines einzigen Sohnes, manifestierte sichmit einem Herpes zoster. Als

genauere Ursache des Zosters wird die Unfähigkeit des Mannes angenommen, Trauer über den Verlust seines Sohnes zu empfinden. CONSOLI argumentiert, daß sich diese Assoziation von Verlust und Zoster durch einen physiologischen Mechanismus erklären läßt: Situationen der Trauer oder des Verlustes können oft auf ungünstige Weise die Entstehung von Tumoren oder Autoimmunkrankheiten beeinflussen. Bei Frauen, die gerade einen Verlust erlitten hatten, konnte eine Beeinträchtigung der lymphozytären Funktionen registriert werden. Auch wenn sein Bericht nur einen Einzelfall darstellt, so der Autor, schlägt er doch vor, daß der Tod eines Nahestehenden, der Anfang einer Trennung oder Scheidung, Verlust der Arbeit u.ä. dazu beitragen können, eine spezielle Disposition für einige Dermatosen zu entwickeln.

Diese Oberlegung deckt sich mit PRESTON's (100) Vorschlag, welcher in 3.4. noch näher erläutert wird, daß nämlich psychosozialer Streß, worunter man sich Trennung vom Partner, vorherige Krankheit, Operation oder Unfall, Probleme im Beruf, finanzielle Schwierigkeiten u.ä. vorstellen kann, eine Herpes-Infektion mitbedingen kann.

Auch WILSON (145) beobachtete das Auftreten einer Herpes simplex-Enzephalitis zu Zeiten, da seine Patientin schwere Enttäuschungen hinnehmen mußte.

Es wird kaum möglich sein, diese Aussagen genau zu verifizieren, da es schwer ist, die Zufälligkeit oder Abhängigkeit zweier gleichzeitig auf-

tretender Prozesse nachzuweisen. Doch es herrscht die allgemeine Ansicht, daß traurige Lebenssituationen, psychologischer und sozialer Streß, den Menschen für somatische Störungen empfänglicher machen.

2.5. HSV und Hypnose

Sehr umstritten ist das Phänomen, daß unter Hypnose Herpes-Bläschen an der Lippe induziert werden können, ein wesentlicher Punkt der für die Wichtigkeit von psychischen Faktoren in der Ätiologie eines Herpes sprechen würde.

HEILIG und HOFF (46) beschreiben drei Patienten, bei denen es gelang, in Hypnose durch Vorstellung von Unlustgefühlen und gleichzeitiger Suggestion eines Herpes-Bläschens tatsächlich einen Herpes hervorzurufen. Die bloße Suggestion einer Herpes-Pathogenese genügt nicht, um die entsprechende Antwort zu induzieren. Die Autoren argumentieren, daß die erregten Unlustgefühle von Nöten sind, da sie die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers schwächen.

Auch ULLMAN (138) gelang es 1947 bei einem Patienten, der sich als gutes Hypnoseobjekt herausstellte, durch Suggestion von Herpes-Bläschen und dem Gefühl, sich unwohl zu fühlen, Herpes simplex-Läsionen zu induzieren.

Da die genannten Autoren ihre Arbeiten nicht durch Virus-Nachweise mehr objektivieren können, tauchen oft Zweifel an der wirklichen Ätiologie auf. Es muß dazu gesagt werden, daß bei der ersten Studie die Läsionen nach zwei Tagen, bei der zweiten nach 24 Stunden auftraten. Es gibt dadurch keinen klaren Beleg dafür, daß in erster Linie

Hypnose der Anlaß für die Eruptionen war. Um dieses Phänomen glaubwürdig zu machen, stellt WHITLOCK die Bedingung, daß unbedingt Virusnachweise in den Läsionen durchgeführt werden müssen.

PAUL (97) kommt bei der Analyse von Berichten über hypnotisch induzierte, jedoch nicht-herpetische Bläschen zu dem Schluß, daß dieses Phänomen wahrscheinlich durch zwei Faktoren bedingt ist: Durch physiologische Prozesse im zentralen Nervensystem und durch eine Prädisposition der Patienten. Ein Beispiel für letzteres läßt sich auch bei HEILIG und HOFF (46) und ULLMAN (138) geben. Ihre Patienten waren Neurotiker, Psychopathen oder litten an Hysterie. Ergebnisse, die durch Hypnose erzielt wurden, sind demnach mit kritischen Augen zu betrachten.

2.6. Die Haut als Sinnesorgan

Die Tatsache, daß durch Hypnose und Suggestion Hautveränderungen hervorgerufen werden können, führte bei BETHUME und KIDD (9) zur Aufstellung eines allgemeinen Postulats. Drei Komponenten sind notwendig für die Entwicklung und Unterhaltung psychophysiologischer Phänomene. Erstens, hoher emotionaler Antrieb (induziert durch Suggestion), der zu Aktivitäten im zentralen Nervensystem führt. Zweitens, eine subjektive Beachtung der physiologischen Reaktionen, welche die Aufmerksamkeit und die Nervenimpulse auf die in Betracht kommenden Regionen lenken. Dadurch werden drittens, idioviszerale oder idiovaskuläre Aktionen initiiert und durch afferentes Feed-back von dem betroffenen Teil wird die psychophysiologische Wirkung aufrechterhalten. Wie erhöhte Aktivität im ZNS zu z.B. Blasenbildung führen kann, wird von SACK (110) näher erläutert. "Reizt man das distale Ende eines durchgeschnittenen sensiblen Nerven, so tritt in dem Gebiet, das von diesem sensiblen Nerv versorgt wird, eine Gefäßerweiterung ein". Er nannte diese Erregung eine "antidrome Erregung". Es wurde festgestellt, daß diese "antidrome Erregung" über feinste efferente parasympathische Nervenfasern geleitet wird. Werden diese erregt, so kommt es zur Freisetzung von Acetylcholin an den Nervenendigungen. Diese oder auch andere diskutierte chemische Stoffe bewirken dann Veränderungen an der Erfolgszelle. "Der Herpes zoster wird von LEWIS auf antidrome Erregung zurückgeführt. Dabei tritt nicht nur Röte, sondern auch Blasenbildung auf. Diese Blasen-

bildung (Kapillardurchlässigkeit) ist ebenfalls das Ergebnis des spezifischen Nervenerregungsstoffes". Die antidrome Erregung stellt also einen Mechanismus dar, wie affektive Impulse auf direktem Weg zur Haut geleitet werden und dort neben Rötung, Quaddel, Entzündung, Nekrose, auch Bläschen hervorrufen können. WHITLOCK (143) zitiert in dem Zusammenhang eine Studie von BILISOLY, GOODELL und WOLF. Diese Autoren beobachteten die Entwicklung von Herpes simplex an den Lippen von 90 % der Patienten, die eine Resektion des Trigeminus nahe des Ganglions hatten vornehmen lassen. Die Bläschenbildung konnte verhindert werden, indem das Hautgebiet denerviert wurde, das von dem Nervenast versorgt wurde, der durchgetrennt werden sollte. Die Autoren dachten, daß antidrome Erregung die Hautempfindlichkeit gegenüber der Virus-Infektion verändert.

Nach dem heutigen Wissensstand kann dieser neurale Prozeß noch besser erklärt werden. Es muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß nach einer primären Infektion die Herpes simplex-Viren vom Typ 1 in Ganglienzellen persistieren, z.B. im Ganglion gasseri (Ganglion trigeminale). "Der Virus gleitet beim Herpes labialis im Axon der sensiblen Äste des Ganglion gasseri zur Peripherie und vermehrt sich in den epithelialen Zellen der Haut.... Ein ähnlicher pathogener Mechanismus wird für den rezidivierenden Herpes genitalis angenommen. Das Virus persistiert hier in den Sakralganglien" (108).

Kommt es jetzt wie bei der Resektion des Trigeminus zu einer Reizung oder Störung des Ganglion, so kann dies zu einer Aktivierung der Herpes-Viren führen mit dem klinischen Bild des typischen Bläschens. Die antidrome Erregung, welche die Empfindlichkeit der Haut erhöht, eine parasympathisch bedingte Vasodilatation herbeiführt und damit auch Bläschenbildung, ist allein nicht ausreichend, um Herpes-Läsionen zu induzieren. Voraussetzung ist die Aktivierung der persistierenden Viren.

Japanische Studien (137) berichten von einer Assoziation zwischen herpetischen Erkrankungen und vermehrten ZNS-Aktivitäten. Nach intraokularer Inokulation von Ratten mit Pseudorabies-Viren (=Herpes-Virus suis), konnte spontane Hyperaktivität in dem sympathischen, zervikalem Ganglion superior registriert werden. Nach HSV-Infektionen wurde eine pathologische Hyperaktivität der Pupille beobachtet. Der Aussagewert der Arbeit ist in dieser Fragestellung etwas begrenzt, doch wird verdeutlicht, daß neurale Faktoren bei HS eine mitbestimmende Rolle spielen. Auch LYCKE (80) konnte vermehrte neuronale Aktivitäten nach experimentell induzierter HSV-Enzephalitis feststellen.

Unter einem das ZNS stimulierenden Faktor muß man nicht nur eine starke Reizung wie bei einer Nervendurchtrennung verstehen. Die Bedeutung der Haut, wie sie von SACK (110) beschrieben wird, muß hier vor Augen gehalten werden. Die Haut wird als wichtigstes Sinnesorgan des autonomen Nervensystems dargestellt. "Psychische Erregung" kann demnach mit Reiz gleichgesetzt werden. Reizung des ZNS führt zu dessen erhöhter Aktivität,

und wie oben gezeigt, auch in manchen Fällen zu herpetischen Erkrankungen.

2.7. Psychotherapie bei Herpes simplex

Die Tatsache, daß psychische Faktoren in der Auslösung einer herpetischen Infektion eine,in manchen Fällen wichtige Rolle spielen, sollte sich eigentlich auch in den empfohlenen Therapievorschlägen wiederspiegeln. Im "Textbook of Dermatology" kann man bei NAGINGTON und ROOK (92) nachlesen, daß "Reassurance and simple suggestion may help to prevent those recurrences which are emotionally determined". Auch SACK (110) plädiert ganz allgemein dafür, daß in den Fällen, bei denen sich die schulmäßige medikamentöse und physikalische Behandlung als ungeeignet erwies und Rezidive wieder auftauchten, zielbewußtes psychotherapeutisches Vorgehen angebracht ist. Beschreibungen von psychotherapeutischen Behandlungen des Herpes wurden bereits bei dem Thema Persönlichkeitsprofil von Herpes-Kranken aufgezählt. BLANK und BRODY (11) behaupten z.B., daß die Psychotherapie von Nutzen ist, indem es die Schübe reduziert. Es scheint aber in dermatologischen Handbüchern noch eine Seltenheit zu sein, daß bei der Therapie danach differenziert wird, ob ein psychosomatisch oder rein somatisch induzierter Herpes vorliegt. Bis auf die eben zitierten Autoren, die eine psychotherapeutische Behandlungsweise als sinnvoll erachten, findet sich bei anderen Wissenschaftlern kein Hinweis auf eine solche Therapie.

DIE ROLLE DES HERPES SIMPLEX-VIRUS BEI DEPRESSIONEN

1. Hypothese von der Reserpin-ähnlichen Wirkung des HSV

Um den erhöhten Antikörpertiter bei Depressiven erklären zu können, wurde folgende Hypothese aufgestellt (17, 106). Durch eine latente Herpes simplex-Virus-Infektion, die das ZNS mitbetrifft oder auch eine längere Infektion der Gehirnzellen nach einer primär klinisch oder subklinisch manifesten Infektion in der frühen Kindheit kommt es im Gehirn zu Zerstörungen, die Produktion und Metabolismus der Monoamine beeinträchtigen. Es wurde ein Reserpin-ähnlicher Wirkungsmechanismus vermutet: Nach Zufuhr von Reserpin (sprich HS-Viren) sinkt der Gehalt von Katecholaminen und Serotonin in den betreffenden Geweben ab, da die Speicherfähigkeit für biogene Amine vermindert wird. Es kommt zu einer anfänglichen Konzentrationserhöhung der Metabolite 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), Vanillinmandelsäure (VMA) und Homovanillinsäure (HVA). Nach Entleerung der Speicher jedoch kommt es zu einem Mangel an biogenen Monoaminen. Dieser relative Defizit wurde dann als mitauslösende Ursache von Depressionen interpretiert.

Diese Hypothese erwies sich als nicht richtig, doch zum besseren Verständnis von Depressionen sollen zuerst einige wichtige biochemische Grundlagen erörtert werden.

3.2. Biochemische Grundlagen der Depression

Die Depressionsforschung befaßt sich vor allem mit dem Studium der als Neurotransmitter wirkenden biogenen Amine Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Serotonin (5-HT). Der katalytische Abbau erfolgt durch Einwirkung von Katecholamin-O-Methyltransferase (COMT) und die Monoaminooxidase (MAO) in folgende Metaboliten: Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin werden zu Vanillinmandelsäure (VMA), Dopamin zu Homovanillinsäure (HVA) und Serotonin zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut. Eine Inhibition der MAO führt zu einem steigenden Gehalt des Gehirns an NA, DA, 5-HT und auch anderen Aminen. Diese haben eine antriebssteigernde Wirkung auf das ZNS. Depressive Syndrome treten auf nach der Wirkung von Reserpin, welches mit einer Entleerung der zentralen Speicher für DA und NA, aber auch 5-HT einhergeht. Aus diesen Beobachtungen heraus entstand 1965 die "Katecholaminhypothese" der affektiven Erkrankungen. Danach seien "einige, wenn nicht alle Depressionen mit einem absoluten oder relativen Mangel an Katecholaminen, vor allem aber Noradrenalin an funktionell wichtigen Rezeptorstellen im Gehirn verknüpft" (zitiert in BECKMANN). Offen gelassen wurde dabei, ob diese Änderungen ihre Ursache haben in Störungen der Synthese, der Bindung an Speichergranula, in der fristgerechten Entkopplung, der Inaktivierung oder einem Nichtansprechen der Rezeptoren. BECKMANN (8) zitiert mehrere Studien, wo bei depressiven Patienten im Urin und im zerebralen Liquor erniedrigte Werte von A und/oder DA gefunden wurden.

Auch BUNNY, DAVIS, WEIL-MALHERBE und SMITH (14) konnten bei ihren klinischen Beobachtungen feststellen, daß von zwei diagnostischen Gruppen, die eine mit akuten Depressionen und die andere mit neurotischen Depressionen, erstere Gruppe eine signifikant höhere Ausscheidung von Adrenalin im Urin zeigte.

Es wurde weiter versucht, eine Relation zwischen der Sekretionsrate von NA oder A und gewissen emotionalen Zuständen zu erstellen. Aus zahlreichen Untersuchungen wurde das Fazit gezogen (115), daß erhöhte Adrenalinsekretion auftaucht in Stadien der Angst, Bedrohung oder Ungewißheit. Noradrenalin wird mehr mit Zuständen von Wut und Aggression assoziiert. Doch ganz einheitlich und unumstritten sind die Ergebnisse nicht.

Neben der Katecholaminhypothese existiert auch noch die "Serotoninhypothese" affektiver Erkrankungen. Danach soll ein Serotoninmangel an wichtigen Synapsen des Hirnstammes für die Entstehung von aktiven Erkrankungen (sowohl von Manien als auch von Depressionen) verantwortlich sein (8). Es wurde bei Depressiven eine erniedrigte Umsetzung von Tryptophan über 5-HT zu 5-HIAA festgestellt. SHAWS (129) z.B. fand im Rautenhirn von 11 depressiven oder scheinbar depressiven Suizidenten im Vergleich zu auf andere Weise verstorbenen Patienten einen signifikanten niedrigeren Spiegel von Serotonin. Jedoch nicht alle Untersucher bestätigen dies.

Aus beiden Theorien resultierte die Hypothese, daß es offenbar einen Serotonin- und einen Noradrenalintyp von Depressionen gibt. Wichtig ist vor allen Dingen, daß bei dieser seelischen Erkrankung der Spiegel von Noradrenalin oder Serotonin gesunken ist.

3.3. HSV-induzierte biochemische Veränderungen

Um in der Ätiologie der Depression mit eine Rolle spielen zu können, müßte es demzufolge durch die herpetische Erkrankung zu einer Erniedrigung des Monoaminspiegels kommen.

In einer Serie von Laborexperimenten haben LYCKE und ROOS (83, 84) den Einfluß von HS-Viren auf den Monoaminstoffwechsel des Gehirns nachweisen können. Mäuse wurden i.c. mit einer Dosis von Herpes simplex-Viren beimpft, die eine HS-Enzephalitis produzieren, ohne daß die Tiere zu früh daran starben. Es resultierte eine erhöhte Synthese von Monoaminen. Der Nachweis gelang, da Dopamin, Serotonin und Noradrenalin sofort wieder umgesetzt wurden, nur aufgrund der erhöhten Konzentration der sauren Metabolite wie HVA und vor allem 5-HIAA.

Der direkte Einfluß von HSV kann gemessen werden, indem der katalytische Abbau der Monoamine durch den MAO-Inhibitor Nialamide verhindert wird. Es wurde klar deutlich, daß eine erhöhte Synthese von 5-HT und NA stattfand, die nur auf die Infektion zurückzuführen war.

Drei Möglichkeiten wurden jetzt getestet, die die erhöhte Konzentration von HVA und 5-HIAA als Endprodukte des DA und 5-HT Katabolismus erklären könnten. Wieder verworfen werden mußte: erstens, die Möglichkeit eines verhinderten Transportes vom Gehirn zum Blut und zweitens, eine Inhibition der Aufnahme der Amine in die Reservelager der Nervenzellengranula durch z.B. Reserpin. Die Resultate unterstützen die

dritte These, nach der der Umsatz und die Synthese der Amine erhöht sind durch ein vermehrtes Angebot der Vorläufer und eine zusätzliche Blockade der Rezeptoren. Eine HSV-Infektion scheint eine vermehrte neuronale Aktivität zu initiieren, es erfolgen erhöhte Freisetzung und Synthese von Gehirn-Monoaminen, Bei zusätzlichem Angebot von L-DOPA und 5-HT, Vorläufer für die Bildung von Katecholaminen, ließ sich bei infizierten Mäusen eine schnellere Weiterverarbeitung zu HVA und 5-HIAA als bei nicht infizierten Kontrollmäusen nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die HSV-Infektionen eine vermehrte neuronale Aktivität auslösen, welche sich auf biochemischer Ebene durch intensivere Freisetzung und Synthese von Gehirn-Monoaminen auszeichnen.

Die anfängliche Hypothese der Reserpin-artigen Wirkung von HSV-Infektionen im Gehirn kann demnach nicht unterstützt werden. Depressionen werden begleitet von einem verminderten Monoaminspiegel im Gehirn. Wie die experimentellen Versuche zeigten, induzieren HSV-Infektionen jedoch eine erhöhte Synthese von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin. Die positive Korrelation von HSV-Antikörpertitern und Depressionen muß damit nicht verworfen werden. Nur scheinen die zugrunde liegenden Prozesse nicht über den Monoaminstoffwechsel zu laufen. Die Frage bleibt offen, welcher andere Mechanismus hier in Funktion tritt.

Bezüglich der biochemischen Grundlagen der Aggressivität liegt eine Studie von LYCKE (79) vor. Der Autor ging davon aus, daß Aggressivität durch eine erhöhte Dopamin-Synthese und eine simultane Reduktion der Serotonin-Bildung bedingt ist. Die Bedingung für eine erhöhte DA-Synthese war gegeben durch eine HS-Enzephalitis oder durch eine i.p. Injektion von L-DOPA, eine Inhibition der Serotonin-Bildung wurde durch eine Behandlung mit p-Chlorphenylalanin oder α-Propylacetamid erreicht. Das Resultat war ausgeprägtes Aggressionsverhalten der Mäuse. Nicht die absoluten Konzentrationen waren ausschlaggebend, sondern das veränderte Verhältnis von DA zu 5-HT. Inokulation mit HSV alleine löste kein aggressives Verhalten aus.

3.4. Schlußfolgerung

Im Fall von depressiven oder pathologisch aggressiven Patienten läßt sich aufgrund der biochemischen Untersuchungen also keine Erklärung finden, wieso gerade hier der Antikörpertiter gegen Herpes simplex-Viren oft signifikant erhöht ist.

Mehrere Arbeiten deuten darauf hin, daß es durch das Herpes-Virus zu Veränderungen im Gehirn kommen kann, die mit psychischen Ereignissen in Verbindung gebracht werden können und auch Erklärungen liefern für den erhöhten Antikörpertiter bei psychisch Erkrankten. Folgende Mechanismen könnten eine Rolle spielen:

1. Latente Reaktivierung des Virus. CAPPEL (16) untersuchte die Faktoren der zellgebundenen Immunität bei Depressiven. Die Immunlage dieser Patienten war ähnlich der Lage, die man nach akuten oder rezidivierenden Herpes-Infektionen feststellt. Da bei den Depressiven jedoch kein klinisches Bild eines Herpes vorlag, wurde vermutet, daß es zu einer latenten Reaktivierung des Virus höchstwahrscheinlich im Gehirn gekommen ist, welche in kausalem Zusammenhang zu dem Auftreten der Depressionen steht.

2. Zerstörung von Gehirngewebe durch HSV. CLEOBURY (21) versuchte die Ursache der psychopathischen Störungen damit zu erklären, daß es durch eine in der Kindheit durchlaufene HSV-Infektion zu Zerstörung persön-

lichkeitsrelevanter Gebiete des Gehirns kommen kann. Die empirische Beweisführung ist in diesem Falle sehr schwierig und es kann an dieser Stelle nur eine Untersuchung angeführt werden: Bei einem schizophrenen Patienten (73) mit signifikant erhöhtem Titer an Herpes-Virus hominis 1-Antikörpern war die Biopsie des Nucleus amygdalae ebenfalls positiv für den Herpes-Virus. Die virologischen und morphologischen Funde konnten genau in den anatomischen Gehirnstrukturen lokalisiert werden, die für deviantes Benehmen und die intellektuelle Aktivität verantwortlich sind, und die durch das Virus zerstört worden waren.

3. Herpes simplex Enzephalitis.

Herpes simplex Enzephalitis manifestiert sich oft erst mit verwirrenden psychischen Symptomen, bevor die klare Diagnose mit ZNS-Befund gestellt wird. Die Patienten werden anfangs meist als schizophren eingestuft und müssen kritisch krank werden, bevor die Situation klar erkannt wird (145). Im ersten Stadium beherrschen psychiatrische Symptome das Bild, charakterisiert von einem abrupten Einsetzen von bizarren psychologischen Störungen, später folgen auch neurologische Auffälligkeiten. SHEARER und FINCH (125) stellen einen neunjährigen Jungen vor, der innerhalb von drei Jahren 17 rekurrierende HS-labialis-Bläschen bekam, welche mit rekurrierenden Episoden organischer Psychosen assoziiert werden konnten. Eine fokale Nekrose der orbitalen und temporalen Areale des Gehirns führte zu Persönlichkeitsveränderungen mit merkwürdigem Benehmen, labilen Gefühlen, Gedächtsnisverlust und Halluzinationen, vor allem des Geruchs- und Geschmackssinnes.

4. Die vierte Möglichkeit einer Verbindung zwischen Herpes simplex und psychischen Erkrankungen bewegt sich nicht auf der Ebene morphologisch-immunologischer Veränderungen, sondern diskutiert psychosozialen Streß als Initiator beider Phänomene. PRESTON (100) beschäftigt sich mit der Frage, ob die Depression ein mitauslösender Faktor einer Herpes-Infektion sein kann oder ob erst die Hauteruption den Patienten depressiv macht. Der Autor erwähnt noch die dritte Möglichkeit, daß nämlich beide Vorgänge durch psychosozialen Streß (definiert unter 2.4.) ausgelöst werden könnten. Die sozial readjustment rating scale (48) gibt Aufschluß darüber, welche bestimmten streßvollen Lebenssituationen häufig eine Krankheit mitbedingen können. Auch WILSON (145) stellte bei seinen Patienten mit HS-Enzephalitis das regelmäßige Auftreten von psychologischen und sozialen Streßfaktoren fest. Dem Untersucher erscheinen dies oft die vorausgehenden Ursachen der funktionalen Psychose zu sein. Bei einer der Patientinnen schien diese Beziehung sehr deutlich zu sein, denn ihre Symptome begannen, als sie eine Zeit großer persönlicher Enttäuschungen erlebte. Bei diesem gleichzeitigen Auftreten von Enzephalitis und Psychose stellt sich laut dem Autor die Frage, ob zuerst die akute Psychose erfahren wurde und daraufhin sich eine Herpes-Infektion entwickelte, oder ob sich die Psychose während der prodormalen Phase der viralen Gehirninfektion ausbildete. Die persönliche Enttäuschung wäre in dem zweiten Fall nur ein hinzukommendes, zufälliges Ereignis. Die Frage läßt sich nicht beantworten, doch der Autor unterstützt die erste Möglichkeit. Wie auch bei seelischen Leiden, so wird das Entstehen von organischen Erkrankungen immer mehr in

Beziehung gesehen zu bestimmten Lebensumständen, schwerwiegenden Veränderungen oder bestimmten psychologischen Erkrankungen wie Depressionen.

In seiner Schlußfolgerung über die Entstehung einer herpetischen Erkrankung faßt WILSON (145) den ersten und vierten Mechanismus zusammen. Eine Kombination aus Streß und Virus-Exposition (latent oder offen) können seiner Meinung nach eine Enzephalitis induzieren.

4. IMMUNOLOGISCHE PROZESSE BEI HSV-INFEKTIONEN

Da es sich bei den Herpes simplex-Bläschen um eine virale Infektion handelt, liegt es nahe, in dem immunologischen Antwortmuster nachzuforschen, mit welchen Faktoren des Immunsystems der Organismus auf eine Infektion reagiert und welche Prozesse für eine Pathogenese entscheidend sind. Es soll zuerst die allgemeine Virus-Abwehr erläutert werden und dann auf Besonderheiten des Herpes-Virus eingegangen werden.

1. Immunologische Grundlagen der Virus-Abwehr

Durch das Eindringen von Viren in den Organismus wird, lokal begrenzt, in allen Zellen Interferon produziert. Interferon ist ein Protein mit nicht streng spezifischer Virus-hemmender Eigenschaft. Die Produktion und Ausschüttung von Interferon erfolgt rasch (innerhalb von Stunden), so daß schon vor dem Anstieg der spezifischen Antikörperkonzentrationen im Körper ein gewisser Schutz gegen die Vermehrung der Viren gegeben ist. Seine Wirkung beruht zum Teil darauf, daß es die Verwendbarkeit von Zellribosomen für die Proteinsynthese der Viren einschränkt. Werden Lymphozyten oder Makrophagen in einem Virus-immunisierten Organismus ein zweites Mal dem gleichen Virus ausgesetzt, so können auch sie die sogar zwei- bis zehnfache Menge an Interferon produzieren.

Nach mehreren Tagen lassen sich im Blutserum Antikörper gegen die als Antigen-wirkenden Viren nachweisen. Antikörper haben für die Eliminierung der Viren wahrscheinlich aber nur teilweise Bedeutung. Von größerer Wichtigkeit ist die zellvermittelte Immunität mit den T-Lymphozyten als Reaktionsträger. Werden diese durch Antigene sensibilisiert, geben sie lösliche Faktoren (Mediatoren) ab, die Lymphozyten, Granulozyten und/oder Makrophagen aktivieren und diese als Verstärkung mit ins Spiel bringen. Selber können die T-Zellen aber auch als sogenannte "Killer cells" bei der Antigen-Antikörper-Reaktion das Antigen abtöten (zytotoxische, zellvermittelte Immunreaktion). Indirekt sind die T-Zellen auch an der von B-Lymphozyten ausgehenden Antikörperbildung beteiligt.

Bei der humoralen Abwehr durch Antikörper (= Immunglobuline Ig) treten zuerst Antikörper der IgM-Klasse auf, doch der wichtigste Faktor ist das IgG, welches Viren zu neutralisieren vermag. Ist das Virus einmal inaktiviert, ist die Phagozytose durch Granulozyten und Makrophagen wesentlich erleichtert.

4.2. Besonderheiten des HSV bei der Immunreaktion

Bei der Herpes simplex-Virus-Infektion gibt es einige immunologische Besonderheiten zu beachten. Es ergibt sich nämlich das interessante Problem von rezidivierenden Infektionen bei Personen mit hohem neutralisierendem Antikörpertiter. Verschiedene Charakteristika in der Herpes-Virus-Replikation und Weiterverbreitung können dieses Phänomen erklären (54).

Der normale Ablauf einer Virus-Infektion läßt sich kurz beschreiben als Eintritt des Virus in die Wirtzelle, Replikation des genetischen Materials und damit Vermehrung, Maturation und schließlich Freisetzung. Mit dem Austritt des Virus aus der Zelle in den Extrazellulärraum setzt es sich den Angriffen von Immunglobulinen, Komplement, Monozyten und HSV-sensitiven Lymphozyten aus. Dies kann das HS-Virus umgehen durch seine Fähigkeit sich direkt von Zelle zu Zelle zu verbreiten, ohne den Extrazellulärraum durchwandern zu müssen. Es ist somit vor dem immunologischen Abwehrsystem geschützt.

Als weitere Besonderheit kann man beobachten, daß es zu keiner Aktivierung des Komplementsystems durch den Antigen-Antikörper-Komplex kommt, wie es normalerweise der Fall ist. Auch die Interferonaktivität wurde durch das Herpes-Virus nicht so stark induziert, wie man es bei anderen Virus-Infektionen finden kann (49).

Entscheidend für das Verhindern der Weiterverbreitung ist das Monozyten-Makrophagen-System. Tierstudien haben gezeigt, daß volle Resistenz gegen HSV bei neugeborenen Tieren erreicht werden konnte durch die Transfusion von gereiften Monozyten eines Erwachsenen. Andere Autoren (52, 101) bestätigen dieses Ergebnis; die Gabe von Serumantikörpern wurde erst besonders wirkungsvoll durch den Zusatz von Leukozyten und Makrophagen, die durch ihre Phagozytose das Virus besser inaktivieren konnten als die Antikörper alleine.

Doch gerade auf diesem komplexen Gebiet gibt es auch sehr unterschiedliche Resultate. BAL et al. (5) konnten auch schon durch die Gabe von Immunglobulin G und Leukozyten Interferon der HSV-Vermehrung entgegenwirken.

Ein weiteres Beispiel gegensätzlicher Auffassungen liefert TOKUMARU (136), der glaubte, auch in dem humoralen Immunsystem gute Protektion gegen virale Erkrankungen nachweisen zu können. In seinen Untersuchungen analysierte und verglich er bei normalen Patienten und solchen mit primären und rezidivierenden HSV-Infektionen die Kapazität zur Synthese von Immunglobulin A (IgA). Wie bereits erwähnt wird das IgG als wichtigstes Immunglobulin in der Virusabwehr angesehen. Die Experimente unterstützen jedoch die Vermutung, daß ein Ungleichgewicht in der Kapazität zur Synthese dieser drei Komponenten, speziell ein Defizit an herpesspezifischem IgA, für rezidivierende HSV-Infektionen mitverantwortlich gemacht werden kann.

Eine Erschwerung in der Erforschung dieses Problemkreises kommt noch dadurch hinzu, daß die einzelnen Immunantworten sehr eng miteinander verflochten sind (4): Interferon kann die Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität, die direkte Zytotoxizität und die Makrophagenaktivität erhöhen. Weiterhin wird vermutet, daß durch die Makrophagentätigkeit die immune Antwortbereitschaft verstärkt wird und dadurch wiederum die Produktion von Lymphokininen und Interferon angeregt wird. Die Zytotoxozität würde damit steigen und der Virusreplikation Grenzen setzen.

Es wird ersichtlich, wie schwierig es sein muß, die einzelnen Faktoren dieses Systems zu untersuchen. Stellt man verminderte Interferon-Titer fest, so könnte dies primär durch das Virus ausgelöst sein, oder aber auch sekundär durch einen Defekt in einer Interferon-stimulierenden Substanz.

Zusammenfassend läßt sich jedoch sagen, daß die Abwehr des HSV generell von dem zellulären Immunapparat getragen wird. Es läßt sich bei den T-Zellen sogar eine signifikante Spezifität gegenüber dem Antigen vom HSV-Typ 1 und dem Antigen vom HSV-Typ 2 feststellen (76). Die aufgeführten Besonderheiten in der Immunologie des HSV machen verständlich, wie es zu rezidivierenden Ausbrüchen trotz hohen Antikörpertiters kommen kann.

Die bisherigen Befunde erklären, welche immunologischen Prozesse in Gang gesetzt werden, wenn sich der Organismus mit dem Herpes simplex-Virus auseinandersetzen muß. Um jedoch das Erscheinen von Rezidiven erklären zu können, bedarf es der genaueren Kenntnis über die Latenz des Virus im Nervensystem.

Beimpft man die Fußsohle von Guinea-Schweinen mit HSV, so kann man neben einer akuten, lokal entzündlichen Reaktion, eine Wanderung des Virus entlang dem Nervus ischiadicus zu den lumbo-sakralen Ganglien verfolgen. SCRIBA (122) beobachtete bei 80 - 90 % der infizierten Schweine mindestens zwei Rezidive während der ersten vier Monate nach der Primärinfektion. Kein exogener Stimulus konnte ausgemacht werden, da alle Tiere unter gleichen Bedingungen gehalten wurden. Die Frequenz der rekurrierenden Läsionen ließ später nach, doch sie konnten bis zu eineinhalb Jahren nach der ersten Infektion registriert werden.

Neben der Lokalisation im Sakralganglion gilt auch noch die Latenz des Virus im Ganglion trigeminale als bewiesen.

4.3. Mechanismus der Rezidivbildung

Es gibt zwei Haupthypothesen, die versuchen, den Mechanismus des Persistierens zu erläutern (4,71): Die "dynamic state theory" vermutet, daß es in den infizierten Ganglien zu einer konstanten, langsamen Virusvermehrung und Ausbreitung kommt. Das Virus wandert zur Haut und produziert infektiöse Mikroherde, die jedoch bei ausreichender Immunabwehr des Wirtes keine zytopathologischen Wirkungen haben, das klinische Bild bleibt aus. Die "static state theory" nimmt an, daß das Virus zwischen den Rezidiven in Nervenzellen aufgenommen wird, in denen die Virusmultiplikation reversibel aufgehoben ist. Das Virus kann in drei statischen Formen vorliegen: a) als komplettes Virion, dessen genetische Information durch unbekannte Faktoren inhibiert wird; b) als freie Nukleinsäure, welche im Nukleus oder Zytoplasma lokalisiert ist; c) als virale Nukleinsäure integriert in den Chromosomen der latent infizierten Zelle. Durch einen reaktivierenden Stimulus, welche das biochemische und immunologische Gleichgewicht verändert, wandert das Virus zentrifugal entlang dem Axon zu den Epithelzellen der Haut. Ist die Zelle empfänglich und das Immunsystem unzulänglich, so kann es zur aktiven Virus-Vermehrung kommen. Gegen und für beide Hypothesen werden Argumente vorgebracht, doch läßt sich noch nichts endgültiges sagen.

Um das Auftreten von Läsionen zu verhindern, gibt es zwei Ansatzpunkte: Kontrolle über das Verbleiben in dem latenten Status oder, bei bereits

eingetretener Vermehrung, Einsatz des immunologischen Abwehrsystems. Wie letzteres funktioniert, wurde bereits eingehend erläutert. Ein passives Verharren der viralen genetischen Information (= Genom) wird durch humorale Antikörper garantiert (4). Eine virusinfizierte Zelle trägt auf ihrer Membran das Virusantigen und den Fc-Rezeptor (= Bindungsstelle für Immunglobuline). Ein Antikörper lagert sich normalerweise an dem Fc-Rezeptor der Zellmembran an, doch durch die Proximität von Antigen- und Fc-Rezeptor kommt es zu einer Doppelbindung durch das IgG. Die von T-Lymphozyten abstammenden "Killer cells" können sich dadurch nicht an den Antigenrezeptor anlagern und die Lyse der Zelle induzieren. Dieser Mechanismus erklärt nochmals, wie es überhaupt zur Latenz des Virus bei normaler Funktion des Immunsystems kommen kann, weiterhin ist durch diese IgG-Doppelbindung das Latenzstadium auch fixiert. Kommt es jetzt aber zu Fluktuationen von spezifischen Antikörpern oder einer Schwächung der Fc-IgG-Bindung durch verschiedene physiologische Faktoren, kann eine Reaktivierung des Virus im Neuron mit anschließender zentrifugaler Wanderung ins Epithelium und dortiger Vermehrung die Folge sein.

Der Replikation des Virus wird mit rapider Infiltration von Lymphozyten, Makrophagen, Sekretion von Interferon und Lymphokininen entgegengewirkt. Ziel ist die Abtötung der infizierten Zelle oder die Begrenzung der Virusvermehrung. Ist einer der Parameter insuffizient, so ist eine Bläschenbildung zu erwarten.

Es ist von einigen Faktoren bekannt, daß sie eine Reaktivierung des Virus bewirken können. Hierzu zählen: Immunsuppression, Streß, andere virale Infektionen und Prostaglandine (4). Bei allen läßt sich ein Einfluß auf das Immunsystem nachweisen, durch dessen Ungleichgewicht es dann zu klinischen Manifestationen kommen kann.

5. STRESS-INDUZIERTE HSV-INFEKTIONEN

Streß spielt eine allgemein anerkannte Rolle in der Ätiologie von herpetischen Infektionen, welche im folgenden anhand von Patientenreports und tierexperimentellen Untersuchungen analysiert werden soll.

5.1. Fallbeschreibungen

SCHNECK ([118]) liefert eine detaillierte Beschreibung eines 24-jährigen Soldaten, der wegen psychischer Depressionen und Suizidgedanken den Psychiater aufsucht. Der Ausbruch von HS labialis-Bläschen wurde deutlich durch emotionale Streßsituationen ausgelöst. Dies war speziell der Fall, wenn Spannungen und Gefühle der Feindseligkeit auftauchten, für die kein adäquater Anlaß gegeben war. Der Patient war sich dieses Zusammenhanges bewußt und konnte den Herpes auch durch Willensanstrengung und Ablenkung verhindern. Der HS tritt hier auf als somatische Expression eines psychologisch streßhaften Konfliktes.

In einer etwas allgemeineren Studie ([111]) wurde der kausale Zusammenhang zwischen Streß und Dermatosen in einer sehr spezifischen Subpopulation, ausgeführte Suizide, untersucht. Die psychologischen Autopsien von 64 Suizidenten zeigten, daß 6 (9,3 %) unter dermatologischen Krankheiten gelitten hatten. Alle Fälle konnten mit Streß, Angst und Depressionen assoziiert werden. Bei einem der Opfer ließ sich ein Herpes simplex nachweisen.

DIDDLE, WILLIAMSON und GARDNER (27) konnten bei vier von acht Patienten mit rezidivierendem Herpes progenitalis diesen auf emotionellen oder physischen Streß zurückführen.

Ähnliche Ergebnisse liefert GUINAU et al. (43), welcher den Verlauf von unbehandelten rezidivierenden Herpes genitalis-Infektionen bei 27 Frauen verfolgte. Er schreibt, daß die Frauen, die auslösende Faktoren nennen konnten, überwiegend emotionale Belastungen anführten. Bei einigen Betroffenen schienen hormonale Veränderungen (Einsetzen der Monatsblutung) das Rezidiv zu fördern.

Es scheint eine Beziehung zwischen Streß und dem Ausbruch bzw. der chronischen Wiederkehr von labialem Herpes zu bestehen, doch die veröffentlichten Artikel sind nicht sehr zahlreich und operieren auch nur mit geringer Patientenzahl.

5.2. Die Wirkung von Streß auf den Organismus

Die Veränderungen, die unter Streßbedingungen im menschlichen Körper vor sich gehen, wurden ausführlich von SELYE (123) beschrieben. Das generelle Adaptationssyndrom (general adaptation syndrom) ist u.a. auf endokrinologischer und biochemischer Ebene charakterisiert durch:

- erhöhte Ausscheidung von Katecholaminen (insbesonders Adrenalin),
- ACTH- und Corticoidmobilisierung, durch Stimulierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems,
- erhöhte Konzentration von Lipiden und Lipoproteinen im Plasma,
- Zunahme der Magensäurekonzentration,
- vermehrte Reninausschüttung in der Niere etc.

Bei Tieren lassen sich ähnliche Symptome feststellen. TIMMER (135) setzte Ratten einer streßhaften Situation aus, indem er leichte Brandverletzungen durch 70°C heißes Wasser verursachte. Nach drei Stunden konnte ein erhöhter Spiegel an Corticosteroiden im freien Plasma gemessen werden, der nach 48 Stunden wieder auf Normalwerte gesunken war.

Die Wirkung von Streß wurde vor allem im Tierexperiment ausführlich untersucht. Die Zusammenfassung einer Reihe von Versuchsserien der UCLA liegt von RASMUSSEN (102) vor. Bei häufiger Applikation von streßvollen Situationen wie: elektrischer Schock, Haltung in sehr beengtem Raum oder lauter Schall, konnten folgende Veränderungen im Organismus festgestellt werden:

- Hypertrophie der Nebenniere,
- Hypotrophie des Thymus und der Milz,
- Leukopenie, primär durch Reduktion der Lymphozyten,
- Unterdrückung der Granulombildung,
- Fehlen von merkbarem Einfluß von Antikörpern,
- verminderte Clearance von Fremdkörpern im Blut,
- gesunkener Level an Interferon,
- verminderte Empfindlichkeit gegenüber akuter, passiver Anaphylaxie,
- allgemein erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Herpes simplex, Poliomyelitis, Coxsackie-B- und Polyoma-Viren.

Leukozyten sind die sensitivsten Parameter von induziertem Streß. Es ist nicht die Hypertrophie der Nebenniere, die für die erhöhte Sensibilität gegenüber viralen Infektionen verantwortlich ist, als vielmehr die Atrophie der Milz als Stätte der Bildung von Lymphozyten, Antikörpern und Interferon. Ein beeinträchtigtes retikulo-endotheliales System scheint auch ein wichtiger Faktor zu sein.

5.3. Die immunsuppressive Wirkung von Streß

Während der ersten Phase des general-adaptation-syndrom (Alarmreaktion) ist die spezifische immunologische Abwehr gehemmt, da das ausgeschüttete Cortisol die Atrophie des Thymus und des gesamten lymphatischen Systems verursacht (Lymphozytopenie). Die Antikörpersynthese ist vermindert.

Den genaueren Mechanismus zur Erklärung der Dys- und Hypofunktion des immunologischen Systems unter Streß beschreiben SOLOMON, ANKRAUT und KASPER (133). Der durch Streß initiierte Release von Corticosteroiden wirkt immunosuppressiv. Die drei Zelltypen, die maßgeblich an der Immunantwort beteiligt sind, nämlich die vom Thymus abstammenden Lymphozyten, die von dem Bursa-Äquivalent herrührenden B-Lymphozyten und die Makrophagen unterliegen alle der Beeinflussung dieses Hormons. B-Zellen reagieren mit Zerstörung auf Corticosteroide, d.h. es kommt vermindert zur Bildung von Plasmazellen und damit Antikörpern. Die Immunglobuline sind nicht alle in gleichem Maße betroffen. Streß unterdrückt mehr die IgG-Produktion als die IgM-Bildung. Makrophagen können je nach der Konzentration des Hormons aktiviert oder inaktiviert werden. Unter Streßbedingungen ist die Tätigkeit der Makrophagen meist gehemmt.

Streß hat ebenfalls einen hemmenden Einfluß auf die Produktion von Interferon.Bei gestreßten Mäusen konnte u.a. über diesen Mechanismus eine verminderte Resistenz gegenüber einigen viralen Infektionen induziert werden. CHANG und RASMUSSEN (20) beobachteten, daß bei intranasaler Inokulation mit Vesikularstomatitis-Viren in der gestreßten Gruppe Mäuse

der Interferon-Titer merklich tief blieb. Nach einer initialen Inhibition der Virusmultiplikation folgte ein beschleunigtes Viruswachstum und eine verlängerte Präsenz des Virus im Gehirn. Die Negation der anfänglichen Virusmultiplikation kann durch die einsetzende Suppression der Interferon-Produktion plausibel gemacht werden.

Es sind also gerade die Faktoren des Immunsystems, die normalerweise eine Virusabwehr garantieren würden, die durch Streß in ihrer Aktivität unterdrückt werden.

Die immunsuppressive Wirkung von Streß wird bekanntlich über die Corticosteroide ausgelöst. Versuche, die isoliert die Veränderungen nach Cortisongaben untersuchen, müßten auf dem Gebiet der Immunologie demnach gleiche, zumindest aber ähnliche Ergebnisse erzielen.

In Analogie zu den letztgenannten Beobachtungen von CHANG und RASMUSSEN (20) konnte auch KILBOURNE (65-70) eine anfängliche Virusinhibition diesmal unter Cortison feststellen, mit erst später eintretenden erhöhten Viruskonzentrationen. Als erklärende Prozesse erwähnt er die Unterdrückung der Interferon-Synthese und Inhibition der Autointerferenz. Letzteres ist ein Phänomen, welches bei kumuliertem Auftreten von Viruspartikeln in Kraft tritt. Die Virusrate wird reduziert, sobald der kritische Punkt von 20 Viruspartikeln pro Zelle erreicht ist. Die Negation der Autointerferenz unter Cortison erlaubt somit weiteres und unbeschränktes Viruswachstum.

Eine gute schematische Zusammenfassung des Wirkungsmechanismus der Corticosteroide läßt sich bei KASS (60) finden:

Unter dem Einfluß dieses Hormons kommt es zu folgenden Veränderungen:

I. Inhibition der Inflammation
   - A. Verminderte kapilläre Permeabilität
   - B. Verminderte zelluläre Exsudation und Infiltration
   - C. Verminderte Exsudation von Flüssigkeiten und Protein
   - D. Verminderte Phagozytose durch Leukozyten
   - E. Verminderte Fibrogenese

II: Inhibition der Antikörperproduktion

III:Negatives Nitrogen-Gleichgewicht

IV: Veränderungen der retikulo-endothelialen Funktionen

ACTH oder Cortison können also entweder:

a) eine latente Infektion wieder aktivieren,

b) die Resistenz stark schwächen oder

c) die Multiplikation des Pathogens erhöhen.

Ein anderes Hormon, welches ebenfalls durch einen erhöhten Spiegel die Streßadaptation charakterisiert, ist Adrenalin. Es hat zwar keine immun - suppressive Wirkungen, soll aber im Rahmen dieses Kapitels kurz erörtert werden.

SCHMIDT und RASMUSSEN (117) wollten herausfinden, welche physiologischen Stimuli die Fähigkeit haben, eine latente HS-Enzephalitis immer wieder zu aktivieren. Von den untersuchten Substanzen konnte nur Adrenalin

eine akute HS-Enzephalitis auslösen. Es wird folgender Mechanismus vorgeschlagen: Der erhöhte Adrenalinspiegel verursacht eine temporäre Vasokonstriktion, eine lokale Anoxie ist die Folge. Die dabei ablaufenden Reduktionsprozesse führen zur Reaktivierung der residualen Herpes-Viren. Es muß dazu gesagt werden, daß Infiltrate eines Herpes-Virus durch Sauerstoff oder allgemein gesprochen durch Oxydationsvorgänge inaktiviert werden können, während Reduktion eine Reaktivierung impliziert (98).

Streß kann demzufolge über zwei Wege den Wirtsorganismus empfindlich für das Herpes simplex-Virus machen. Einerseits über die immunsuppressive Wirkung der Corticosteroide, andererseits über das Adrenalin mit seiner Fähigkeit zur Reaktivierung einer latenten herpetischen Infektion.

Mehrere Autoren (56, 103) analysierten die Wirkung von Streß auf Entstehung und Verlauf viraler Infektionen.

Stressoren waren elektrische Schocks, lauter Schall und Haltung in sehr beengtem Raum. Es konnte nachgewiesen werden, daß durch Streß eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber HSV-Infektionen in Mäusen induziert werden konnte. Dies manifestierte sich in erhöhten Sterblichkeitsraten und einem Trend zu verkürzten Oberlebenszeiten bei gestreßten, verglichen mit ungestreßten Kontrollmäusen. Die Anzahl der Viren in den Organen der gestreßten Tiere betrug das Zehnfache von dem in der Kontrollgruppe. Die Erstgenannten zeichneten sich auch aus durch einen signifi-

kanten Verlust an Körpermasse. Weitere Versuche zeigten jedoch, daß Körpergewichtsveränderungen und erhöhte Empfindlichkeit gegenüber HSV voneinander unabhängige Reaktionen auf Streß sind. Um einen Verlust an Körpermasse hervorzurufen, sind Streß oder Virusimpfung alleine nicht ausreichend. Erst die Kombination beider Faktoren bringt obiges Resultat.

Einige der Experimente betonen, daß die Empfindlichkeit von Mäusen gegenüber, in diesem Fall Vesikularstomatitis-Virus stark abhängig ist von der zeitlichen Gabe der Streßperiode. Werden Mäuse direkt vor oder nach der ersten Schockadministration geimpft, so zeigen sie erhöhte Empfindlichkeit. Impfungen Tage nach der Streßperiode führen zu biphasischen Reaktionen der adrenocorticalen Hormone. Fortsetzung des Stresses nach Impfung erhöht die Empfindlichkeit noch weiter.

Um den Kernpunkt zu wiederholen, Streß erhöht die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber HSV-Infektionen.

Unabhängig von einwirkendem Streß konnte CAPPEL (16) beobachten, daß auch HS-Viren alleine eine Immunsuppression bedingen können. Es scheint dabei ebenfalls zu einer Unterdrückung der über T-Lymphozyten vermittelten zellulären Immunität zu kommen und eine Inhibition der Interferon-Produktion. Diese beiden Faktoren würden additiv die Wirkung von Streß auf einmal ausgelöste Infektionen noch verstärken.

Die angeführten Reaktionen des Körpers auf Streß lassen sich alle auf das hypothalamisch-hypophysär-adrenale System zurückführen, welches verantwortlich ist für die Streßadaptation. Die immunologische Abwehrlage des Körpers wird dabei vor allem durch Cortison und Adrenalin geschwächt und dabei die Empfindlichkeit gegenüber HSV-Infektionen erhöht. Es liegen auch Kenntnisse über speziellere Mechanismen vor, wie die nachgewiesene Aktivierung des Virus durch Adrenalin, die den kausalen Zusammenhang erklärlich machen.

Die immunsuppressive Wirkung von Streß erfährt noch durch einen anderen Prozeß eine Verstärkung. Es wurde in bereits angeführten experimentellen Versuchen (S. 32) ein erhöhter Serotoninspiegel in HSV-infizierten Tieren festgestellt. Durch diesen vermehrten Serotoningehalt erfährt die NNR eine Stimulation, welche ähnlich wie Streß zu einer Sekretion von immunsuppressiv wirkenden Corticosteroiden führt. Unter dem Einfluß von 5-HT kann es zu somatischen Veränderungen wie Gewichtsabnahme des Thymus und Zunahme des Gewichts der Nebenniere kommen.

Direkten, inhibierenden Einfluß scheint 5-HT auch auf die Interferon-Produktion zu haben. JENSEN (55) schlägt zwei Mechanismen zur Erklärung vor: Serotonin greift entweder direkt in die Synthese des Proteins ein oder es beschränkt durch Vasokonstriktion die Anzahl von Interferon produzierenden Zellen, welche mit dem Antigen in Berührung kommen könnten.

Da die Wirkung von Serotonin in diesem Fall an das Vorhandensein bereits reaktivierter HS-Viren gebunden ist, kann es nur additiv zum Gesamtbild beitragen, nicht aber den pathophysiologischen Mechanismus der Entstehung erklären.

DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Die Frage dieser Literaturarbeit lautet : Wie können psychische Stimuli eine Herpes simplex-Virus-Infektion auslösen? Eine Antwort auf genau diese Problematik gibt es eigentlich noch nicht. Es wurde daher zuerst untersucht, welche psychischen Faktoren mit Herpes in Beziehung gebracht werden können. Es wurde folgendes gefunden:

Erstens, bei depressiven Patienten konnte im Blutserum ein signifikant höherer Spiegel an Antikörpern gegen Herpes simplex-Viren gefunden werden, als bei einer normalen Kontrollpopulation. Jedoch nicht alle Studien sind einheitlich in ihren Befunden. Skandinavische Wissenschaftler haben diese Beziehung in groß angelegten Untersuchungen zuerst feststellen können, doch aus dem englischen und amerikanischen Raum konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Von einigen Autoren wird als Erklärung angegeben,. daß Unterschiede in der Durchführung und Auswertung dafür verantwortlich sind. Die Studien, die eine positive Relation festgestellt haben, untersuchten dafür insgesamt weit über tausend Patienten. Man darf daher meines Erachtens mit einiger Sicherheit annehmen, daß bei Depressiven ein erhöhter Titer an Antikörpern gegen Herpes simplex gefunden werden kann.

Sehr viel weniger einheitlich sieht aber das Bild bei anderen psychischen Erkrankungen aus. Untersucht wurden u.a. aggressive Psychopathen, Schizophrene und Patienten mit seniler oder arteriosklerotischer Dementia.

Bei diesen drei Guppen wurden mal höhere, mal niedrigere Antikörpertiter gefunden, in einem Fall wurde von denselben Autoren sogar gegensätzliches beschrieben. Andere Wissenschaftler wiederum haben überhaupt keine Unterschiede vermerken können.

Obwohl sehr viel davon geschrieben wird, daß virale Infektionen psychische Störungen mitauslösen können, so sind doch die konkreten Ergebnisse sehr widersprüchlich und rechtfertigen keine klare Aussage.

Die Untersuchungen von depressiven Patienten wiesen etwas bessere Ergebnisse auf, deswegen sollen an dieser Stelle Theorien über mögliche pathogenetische Mechanismen diskutiert werden. Die erste Vermutung, die vor allem von den skandinavischen Verfassern geäußert wurde, versuchte auf biochemischer Ebene eine Erklärung zu finden. Depressionen gehen mit einem erniedrigten Spiegel an Monoaminen einher und man glaubte, daß das Herpes-Virus solchen zu induzieren vermag. Im Tierexperiment konnte genau das Gegenteil demonstriert werden. HSV-Infektionen lösen verstärkte Synthese und Umsatz von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin aus. Veränderungen im Metabolismus der Monoamine helfen demnach nicht, die Beziehungen zwischen HSV und Depressionen zu erklären.

Das zweite Argument basiert auf der Klassifizierung des Herpes-Virus als "slow virus". Hierunter versteht man Viren oder Virus-ähnliche

Erreger, die nach einer langen Inkubationszeit beim Menschen chronische, progressiv verlaufende Erkrankungen des ZNS erzeugen. Es ist für die Infektion typisch, daß die Erreger im Wirt persistieren (144). Dieses Charakteristikum trifft für die Herpes-Infektion genau zu, sie ist der Prototyp einer latenten Virus-Infektion. Durch direkte Einwirkungen oder durch Abwehr des Wirtes entstehen dann pathogene Veränderungen in den einzelnen Organen. Möglichkeiten von Veränderungen im Gehirn wären gegeben durch destruktive Einwirkungen mit Zerstörung von Gehirngewebe oder durch Ausbildung einer Herpes-Enzephalitis, die ebenfalls zu psychischen Alterationen führt. Hier bewegt man sich aber noch auf dem Boden der Spekulationen. An sehr wenigen Fällen nur konnte eine Bestätigung gefunden werden, die weitere Entwicklung muß abgewartet werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Erklärungen , wieso man bei Depressiven einen erhöhten Antikörpertiter finden kann, noch alle sehr unbefriedigend sind. Theoretische Ansätze sind vorhanden, doch der empirische Beweis steht noch aus.

Zurück zu den psychischen Faktoren, die mit rezidivierenden Herpes-Erkrankungen assoziiert werden können. Menschen, die häufig unter Herpes-Bläschen leiden, spricht man eine sog. "Herpes-Disposition" zu. Die Verfechter der Persönlichkeitsprofiltheorie sprechen dabei von einer psychischen, inneren Disposition. Diese Patienten zeigten ein auffallend gleiches Persönlichkeitsbild, welches kurz als oral-rezeptiv umschrieben

werden kann. In einem Fall wurden auch serologische Analysen durchgeführt, der Ausbruch der Bläschen konnte dadurch eindeutig auf einen psychischen Stimulus zurückgeführt werden. Wie es pathophysiologisch zu dieser klinischen Manifestation kommt, weiß man nicht. Es bestätigt nur die allgemeine Annahme, daß psychisch labile, unreife, passive und unterwürfige Menschen oft mit einem psychosomatischen Geschehen ihren emotionalen Konflikten und Problemen Ausdruck geben.

Einen ähnlichen Aussagewert haben die Berichte über Hypnose und HSV. Sich darüber ein Urteil zu bilden ist fast nicht möglich, da a) die Patientenzahl sehr gering ist; b) eine Selektivpopulation dargestellt wird (Neurotiker, Psychopathen); c) kein Virusnachweis in den Läsionen durchgeführt wurde und d) der Zeitraum zwischen Stimulus (Hypnose) und Entstehen des Bläschens so lang ist, daß auch andere Faktoren die Pathogenese hätten bestimmen können. Trotzdem sollten diese Beschreibungen als richtungsweisend anerkannt werden. Abgesehen von all ihren Mängeln deuten sie doch auf die Möglichkeit hin, daß die HSV-Infektion auch endogen, sprich psychisch induziert sein kann. Würde man diese Hypnoseversuche mit erweiterten Untersuchungen durchführen, könnten sie sehr gut die Psychogenese der Herpes-Infektion beweisen.

Nicht nur im Volksmund spricht man davon, daß einem Herpes-Bläschen oft Erlebnisse des Ekels, Widerwillen, Angst, Aufregung vor Examen, emotionelle Probleme oder Streß vorangehen. Fragt man "Herpetiker", ob sie diese Beziehung nachvollziehen und bestätigen können, so erhält

man auch meist eine positive Antwort. Wissenschaftliche Untersuchungen darüber scheinen aber nicht vorzuliegen. In der Krankenschwesterstudie (62) wurde mit genauen Tagebuchaufzeichnungen und anderen Skalen versucht, eine Methode zur Voraussagung der nächsten Herpes-Episode zu entwickeln. Das Auftreten von 30-50 % der Bläschen in einem Jahr konnte im voraus bestimmt werden. Diese Studie scheint die Bedingungen nach Reabilität und Validität zu erfüllen. Psychosoziale Variablen wurden anhand vieler Tests bestimmt, von den notierten Herpes-Läsionen konnten 53 % medizinisch kontrolliert werden (Labortest). Eine signifikante Korrelation konnte zwischen dem "Unhappy factor", dem "social assets score" (Erklärungen s. 2.3.) und dem Auftreten von Herpes labialis registriert werden. Bei diesen beiden Faktoren handelt es sich jedoch um grundlegende, konstante Persönlichkeitsmerkmale, sogenannte "personality traits", im Gegensatz zu "state characteristics" die situationsspezifisch sind. Im kleinen findet sich hier die Persönlichkeitsprofiltheorie wieder, beschränkt jedoch auf zwei psychosoziale Variablen, durchgeführt an einer mehr oder weniger normalen Population und unter Anwendung überprüfbarer Testverfahren. Aussagewert der Studie ist, daß psychosoziale Variablen ein Herpes-Rezidiv voraussagen können, demnach auch in einem kausalen Zusammenhang dazu stehen müssen.

Von großem Interesse ist jedoch zu wissen, was dem akuten Herpes-Schub vorangeht. Die gleichen Autoren konnten in ihrer Folgestudie darauf jedoch keine Antwort geben. Retrospektiv wurde von den Krankenschwestern fast einstimmig behauptet, daß streßvolle Zeiten dem Bläschen vorangehen.

Bei dem aktuellen Meßverfahren, bei dem die Mädchen jeden Tag ihre Stimmung, Eindrücke und Erlebnisse aufzeichnen mußten, ließ sich keine Korrelation mehr finden. Als Erklärung werden einmal technische und interpretatorische Probleme herangezogen, die Arbeit stellt damit aber auch die anekdotenhaften, retrospektiven Erzählungen in Frage, nach der im Examensstreß ein Herpes entsteht. Dieses Resultat ist sehr bedauerlich, denn es handelte sich um die gleiche Testpopulation wie in der obigen Studie, bei der die Herpes-Disposition bereits gut dokumentiert und erforscht war. Es wäre interessant gewesen, bei diesen Herpetikern genau festzuhalten und zu überprüfen, welche Ereignisse, ob Streß, Probleme oder Ekel einem klinischen Ausbruch vorangehen.

Als ein weiteres, ebenfalls noch nicht sehr erforschtes Phänomen soll an dieser Stelle das Auftreten bestimmter somatischer Geschehen nach traurigen Lebensereignissen erörtert werden. Mit dem Tod des Mannes, Scheidung, Verlust der Arbeit oder anderen in das Leben der Person tief einschneidenden Erlebnissen ist zeitlich gesehen oft auch das Auftreten eines psychosomatischen Leidens zu beobachten. Zwei Fälle sind in dieser Arbeit beschrieben, bei denen nach Verlust des Sohnes und Zeiten großer persönlicher Enttäuschungen eine Herpes-Virus-Infektion auftrat. Es ist so gut wie unmöglich, eine Kausalität zu beweisen, zumal man es meist mit retrospektiven Schilderungen zu tun hat. Weiterhin darf angenommen werden, daß dieses Phänomen zwar oft beobachtet wird, jedoch selten so ausführlich und ernst wie bei CONSOLI (22) beschrieben wird. Seiner Geschichte kommt eventuell auch nur anekdotenhafter Wert zu, ebenso wie

dem Herpes unter Examensstreß. Es ist noch nicht möglich, hier eine Aussage zu machen, will man sie wissenschaftlich fundiert wissen.

Zusammenfassend noch einmal die psychischen Faktoren, die mit rezidivierenden Herpes-Infektionen in Verbindung gesetzt werden können:

1. Psychische Erkrankungen wie Depressionen;
2. ein oral-rezeptives Persönlichkeitsprofil, welches zu rezidivierendem Herpes disponiert;
3. grundlegende Persönlichkeitsmerkmale wie Unglücklichkeit und ein negatives Einschätzen des sozialen Erfolges;
4. Suggestion unter Hypnose und
5. traurige Lebensumstände.

Punkt 1-3 beschreiben Merkmale der endogenen Herpes-Disposition, bei den beiden letzten Punkten muß eine innere Empfänglichkeit gegeben sein, um auf diese äußeren Einflüsse mit einer Herpes-Läsion zu reagieren.

Der zweite Schritt nach der Beschreibung der Beziehungen ist nun die Diskussion möglicher pathophysiologischer Mechanismen, die die Vermittlung schaffen zwischen Psyche und viraler Infektion. Bei dem Thema Depressionen und Herpes wurde diese Frage schon erläutert, doch mit recht unbefriedigenden Ergebnissen. Möglichkeiten der Erklärung sollten am ehesten auf dem Gebiet der Immunologie gesucht werden. Einen repressiven Einfluß auf die Immunlage des Wirtes hat Streß, welcher auch als

Mediator zwischen Psyche und Virus angesprochen werden kann. Folgende Autoren unterstützen das Argument: WHITLOCK (143) geht davon aus, daß bei sehr depressiven Patienten häufig emotionaler Streß ein Begleitsymptom ist.PRESTON (100) definiert psychosozialen Streß als: Tod oder Trennung von einem geliebten Partner, vorangegangene Krankheit, Unfall oder Operation, eine zerbrochene Liebesgeschichte, eine zerstörte Ambition, Berufsprobleme wie Promotion, Unfähigkeit mit vermehrter Arbeit oder Verantwortlichkeit fertig zu werden, finanzielle Schwierigkeiten. Bei den Älteren spielen Verlust der Abhängigkeit eines Kindes, Abschied nehmen von einem geliebten Kind oder die Sinnlosigkeit der Zukunft eine Rolle. Im Zusammenhang mit diesen traurigen Lebensumständen wurden eben zwei Studien zitiert, bei denen sich ein Herpes nach einer dieser Situationen entwickelte. Als Erklärung beruft CONSOLI (22) sich auf einen Report, bei dem eine Beeinträchtigung der lymphozytären Funktionen in diesem Zusammenhang registriert wurden.

Für die Wichtigkeit des Faktors Streß sprechen weiterhin mehrere Fallstudien, bei denen die Patienten direkt angaben, daß emotionale Belastungen und Streß bei ihnen mitauslösender Faktor von rezidivierendem Herpes seien. Diese Herpetiker wurden zum Teil in ihren akuten Stadien beobachtet und der Krankheitsverlauf weiter verfolgt. Durch die sofortige genaue Anamnese über die vorangegangenen Ereignisse darf man annehmen, daß sich eine retrospektive Verzerrung der Gegebenheiten auf ein Minimum reduzieren läßt.

Die Reaktion des Menschen auf das Erleben von Streß ist die Ausscheidung von Corticosteroiden, welche immunosuppressiv wirken. Die Empfindlichkeit gegenüber viralen Infektionen wird erhöht, wie es im Tierversuch sehr gut an Mäusen dargestellt werden konnte, die dann vermehrt und heftiger auf eine HSV-Infektion reagierten. Dieser Ablauf ist in der Arbeit genauer belegt und braucht auch nicht näher diskutiert zu werden.

Diese geschwächte Immunabwehr ist Voraussetzung dafür, daß es bei Reaktivierung des latent persistierenden Herpes-Virus zu einer klinischen Manifestation kommen kann. Es werden zwei grundlegende Mechanismen der Rezidivbildung vermutet. Nach der "dynamic state theory" liegt eine ständige Vermehrung und Ausbreitung des Virus vor. Das Virus gelangt so auch zu den Epithelzellen der Haut, wodurch eine lokale Schädigung möglich wird. Durch das insuffiziente Immunsystem unter Streß können nun Bläschen entstehen. Nach der "static state theory" liegt das Virus in einer besonderen Form in den Ganglienzellen vor, mit reversibel aufgehobener Replikation. Ober den Vorgang der Reaktivierung gibt es ebenfalls mehrere Ansätze. Ein intaktes immunologisches Netzwerk ist nötig, um die Kontrolle über das Verbleiben des Virus in einem latenten Status zu garantieren. Da dieses unter Streß nicht mehr gegeben ist, kann das Virus aktiv werden und aus dem Neuron ins Epithelium wandern. Eine weitere Möglichkeit ist, daß durch Streß ein Zellnuklease-Inhibitor zur Wirkung gelangt. Die Zellnuklease hat die Aufgabe, das Virus, welches in Form infektiöser DNS vorliegt, zu

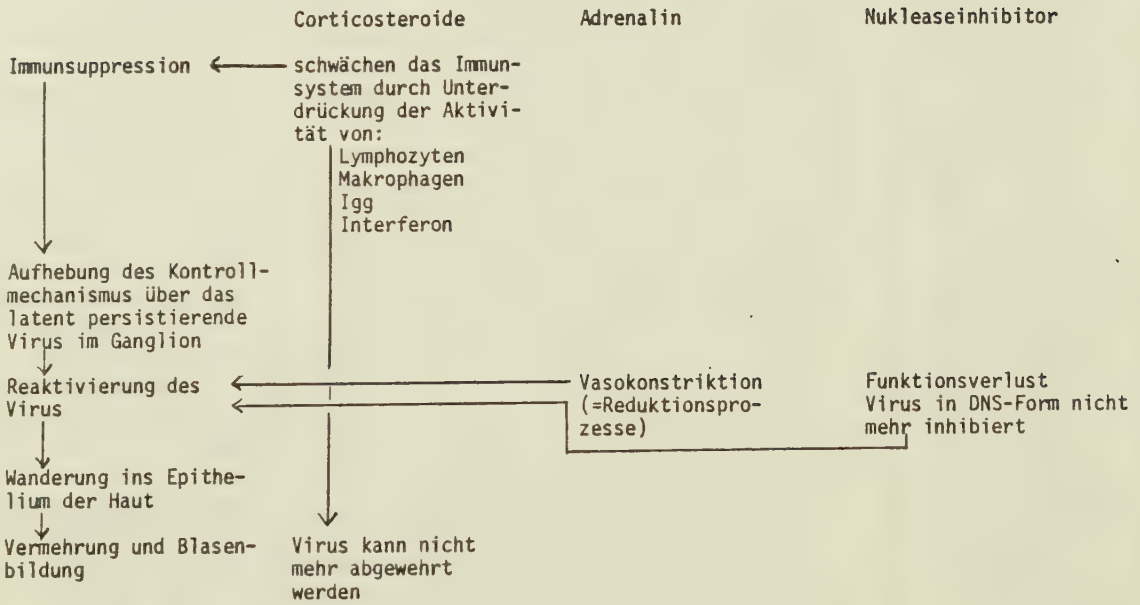
paralysieren. Wird dieses Enzym inhibiert, kann das Virus wieder aktiv werden.

Beide Theorien finden in anderen Untersuchungen ihre Stützung oder auch Ablehnung, doch es überschreitet den Rahmen dieser Arbeit, dazu näher Stellung nehmen zu wollen. Sie stellen aber das Bindeglied dar zwischen dem Streß mit seinem unterdrückten immunologischen System und der Reaktivierung des Herpes simplex-Virus mit Bläschenbildung.

Wenn man diesen Mechanismus als Hauptweg ansieht, so kann er durch zwei verschiedene Teilpunkte noch unterstützt werden. Durch Streß werden die Faktoren des Immunsystems inhibiert, die normalerweise eine Virusabwehr garantieren würden: Die zellvermittelte Immunreaktion mit ihren spezifisch sensibilisierten Lymphozyten und Mediatoren, die die Makrophagen anlocken, weiterhin die Immunglobuline G und das Interferon. Durch Streß wird ebenfalls Adrenalin ausgestoßen, welches durch die Vasokonstriktion Reduktionsvorgänge initiiert, die das residuale Virus aktivieren können.

Das Schema auf der nächsten Seite soll versuchen, diesen Vorgang nochmals zusammenzufassen.

Mediatoren des Streß und deren Wirkungsweise



Neben der Reaktivierung des in den Ganglienzellen persistierenden HSV durch die Mediatoren des Streß kann aber auch schon eine Reizung des Nervus trigeminus in der Nähe des Ganglion gasseri zu einer Bläschenbildung führen. Diese Tatsache betont nochmals die Bedeutung der Reaktivierung des Virus aus dem Nervensystem für die Rezidivbildung.

Davon ausgehend wurde vorgeschlagen, daß psychische Erregung auch schon einen so starken nervösen Reiz darstellen kann, daß dadurch das Virus im Ganglion stimuliert wird. Gleichzeitig muß noch eine subjektive Beachtung der physiologischen Reaktionen vorliegen, bei Herpetikern vielleicht schon die angstvolle Erwartung der Prodromi einer neuen Läsion.

Es ist sehr schwierig, über dieses Thema wissenschaftliche Untersuchungen anzustellen, da im Tierversuch bis jetzt erst sehr selten spontane Rezidive aufgetreten sind. Man kann Streß applizieren, doch mußte in den Experimenten auch noch das Virus injiziert werden, um eine HSV-Infektion zu induzieren. Der Herpes als psychosomatisches Geschehen scheint zu komplex zu sein, als daß er an einfachen Tieren ausprobiert werden könnte.

Abschließend sollen zwei Dinge nochmals festgehalten werden: Die Beziehung zwischen dem Auftreten von Herpes simplex labialis und psychischen Ereignissen ist wissenschaftlich vielfach untersucht und belegt worden. Es gibt noch immer viele Widersprüchlichkeiten, die erst durch

größer und genauer angelegte Studien geklärt werden können. Als pathophysiologischer Mechanismus kommt Streß als immunsuppressiver und damit das Virus reaktivierender Faktor in Frage. Teilschritte dieses Prozesses sind belegt worden, doch größtenteils ist dieser Weg der Rezidivbildung noch Vermutung.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAM, A.A.
   MANKO, M.A.
   Disseminated Herpes virus Hominis 2 Infection Following Drug Overdose.
   Arch. Intern. Med. 137 (1977) 1198-1200

2. ANDERSON, S.G.
   HAMILTON, J.
   The Epidermiology of Primary Herpes Simplex.
   Med. J. Aust. 308-311 (1949)

3. ARNOLD, H.L.jr.
   Stress Dermatoses.
   Arch. Derm. Syph. (Chic.) 67 (1953) 566-574

4. BABIUK, L.A.
   ROUSE, B.T.
   Immune Control of herpesvirus latency.
   Can. J. Microbiol. 25 (1979) 267-274

5. BAL, E.
   PURICELLI, L.
   DE LA PENA, N.C.
   DE LUSTIG, E.S.
   Influence of Human Leukocytes Interferon and Igg on the Replication of Herpes Simplex Virus in Nervous Tissue in Vitro.
   Acta virol. 23 (1979) 461-467

6. BASSI, R.
   Introduzione alla Dermatologia Psicosomatica.
   Monographie, Mailand (1979)

7. BECKER, W.B.
   The Epidemiology of Herpesvirus Infection in three Racial Communities in Cape Town.
   S. Afr. Med. J. 40 (1966) 109-111

8. BECKMANN, H.
   Biochemische Grundlagen der endogenen Depression.
   Nervenarzt 49 (1978) 557-568

9. BETHUNE, H.C.
   KIDD, C.B.
   Psychophysiological mechanisms in skin disease.
   Lancet II, (1961) 1419-1422

10. BIARCHINE, J.R.
    EADE, N.R.
    The Effect of 5-Hydroxytryptamine on the Cotton Pellet Local Inflammatory Response in the Rat.
    J. Expth. Med. 125 (1967) 501-510

11. BLANK, H.
BRODY, M.W.
Recurrent Herpes simplex. A Psychiatric and Laboratory Study.
Psychosom. Med. 12 (1950) 254-260

12. BLYTH, W.A.
HARBOUR, D.A.
HILL, T.J.
Effect of immunosuppression on recurrent Herpes simplex in mice.
Infect. Immun. 29 (1980) 902-907

13. BUDDINGH, G.J.
SCHRUM, D.J.
LARIER, J.C.
GUIDRY, D.J.
Studies on the Natural History of Herpes Simplex Infections.
Pediatrics, Springfield, 11 (1953) 595

14. BUNNY, W.E.
DAVIS, J.M.
WEIL-MALHERBE, H.
SMITH, E.R.B.
Biochemical Changes in Psychotic Depression.
Arch. gen. Psychiat. 16 (1967) 448-460

15. BURNET, F.M.
WILLIAMS, S.V.
Herpes simplex, a new point of view.
M.J. Australia, 1 (1939) 637

16. CAPPEL, R.
Comparison of the humoral and cellular immune responses after immunization with live, UV inactivated Herpes simplex Virus and a subunit vaccine and efficacy of these immunizations.
Arch. Virol. 52 (1976) 29-35

17. CAPPEL, R.
GREGOIRE, F.
THIRY, L.
SPRECHER, S.
Antibody and Cell-mediated Immunity to Herpes Simplex Virus in Psychotic Depression.
J. Clin. Psychiatry, 39 (1978) 266-268

18. CAPPEL, R.
HENRY, C.
THIRY, L.
Experimental immunosuppression induced by Herpes simplex Virus.
Arch. Virol. 49 (1975) 67-72

19. CHACON, C.
MONRO, M.
HARPER, I.
Viral Infections and Psychiatric Disonders.
Acta Psychiatr. Scand. 51 (1975) 101-103

20. CHANG, S.S.
RASMUSSEN, A.F., jr.
Stress-induced Suppression of Interferon Production in Virus-infected Mice.
Nature, 205 (1965) 623-624

21. CLEOBURY, J.F.
SKINNER, G.R.B.
THOULESS, M.E.
WIDLY, P.
Association between Psychopathic Disorder and Serum. Antibody to Herpes Simplex Virus (Type 1).
Br. Med. J. 1 (1971) 438-439

22. CONSOLI, S.
Un cas de zona psychosomatique.
Cutio 3 (1979) 1057-1062

23. COOK, M.L.
STEVENS, J.G.
Pathogenesis of herpetic neuritis and ganglionitis in mice: evidence for intra-axonal transport of infection.
Infect. Immun. 7, II (1973) 272-288

24. COPPEN, A.
The biochemistry of affective disonders.
Brit. J. Psychiat. 113 (1967) 1237-1264

25. CROW, T.J.
Viral causes of psychiatric disease.
Postgrad. med. J. 54 (1978) 763-767

26. DE MAEYER, E.
DE MAEYER, J.
Two sided effect of Steroids on Interferon in Tissue Culture.
Nature, 197 (1963) 724

27. DIDDLE, A.W.
WILLIAMSON, P.J.
GARDNER, W.H.
Herpes Progenitalis in Women.
Obstet. Gynec. 22 (1963) 739-742

28. DIMITROV, C.T.
Psychische Faktoren bei Herpes Simplex rezidivanz genitalis.
Z. Psychosom. Med. Psychoanal. 19 (1974) 279-287

29. DOUGLAS, R.G.J.
COUCH, R.B.
A Prospektive Study of Chronic Herpes Simplex Virus Infection and Recurrent Herpes Labialis in Humans.
J. Immunol. 104 (1970) 289-295

30. DRACHMAN, D.A.
ADAMS, R.D.
Herpes simplex and acute inclusion body encephalitis.
Arch. Neurol. (Chic.) 7 (1962) 45-63

31. DUNBAR, H.
FLANDERS,
Emotions and Bodily Changes New York: Columbia University Press (1938)

32. EILARD, U.
HELLGREN, L.
Herpes Simplex. A Statistical and Clinical Investigation Based on 669 Patients.
Dermatologica, 130 (1965) 101-106

33. EJERCITO, P.M.
KIEFF, E.D.
ROIZMAN, B.
Characterization of Herpes Simplex Virus Strains Differing in their Effects on Social Behavior of Infected Cells.
J. Gen. Virol., 2 (1968) 357-364

34. ENGLISH, O.S.
Role of Emotions in disorders of the skin.
Arch. Derm. Syph. (Chic.) 60 (1949) 1063

35. EVANS, D.G.
MILES, A.A.
NIVEN, J.S.F.
The Enhancement of Bacterial Infections by Adrenalin.
British J. Exper. Path. 29 (1948) 20-39

36. FINDLAY, G.M.
MAC CALLUM, F.O.
Recurrent traumatic herpes.
Lancet 1 (1940) 259-261

37. FRIEDMAN, S.B.
ADER, R.
GLASGOW, L.A.
Effects of psychological stress in adult mice inoculated with Coxsackie B virus.
Psychosom. Med. 27 (1965) 361-368

38. FRINSTONE, M.J.
MICHAELS, R.S.
RUDLEFF, D.A.C.
SIEGEL, M.M.
Role of the Spleen in Interferon Production in Mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122 (1966) 1008-1011

39. FUCILLO, D.A.
KURENT, J.E.
MANNE, S.H.
ROSENTHAL, D.
BEADLE, E.
SEVER, J.L.
Lack of association between defective delinquents and antibody of herpesvirus hominis.
Neurology (Minneap.) 27 (1977) 304-305

40. FUNK, G.A.
JENSEN, M.M.
Influence of Stress on Granuloma Formation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124 (1967) 653-655

41. GRACE, W.J.
GRAHAM, D.T.
Relationship of specific attitudes and emotions to certain bodily diseases.
Psychosom. Med. 14 (1952) 243-251

42. GREENBERG, M.S.
BRIGHTMAN, V.J.
SHIP, I.I.
Clinical and Laboratory Differentiation of Recurrent Intraoral Herpes Simplex Virus Infections Following Fever.
J. Dent. Res. 48 (1969) 385-391

43. GREINAU, M.E.
MAC CALMAN, J.
KERN, E.R.
EVERALL, J.C.
SPRUANCE, S.L.
Unbehandelt rezidivierende Herpes genitalis-Infektion: Verlauf bei 27 Frauen.
Extracta dermatologica, Bd. 5, Heft 3 (1981) 259

44. HALONEN, P.E.
RIMON, R.
AROHONKA, K.
JAENTTI, V.
Antibody Levels to Herpes Simplex Type 1, Measles and Rubella Viruses in Psychiatric Patients.
Brit. J. Psychiatry, 125 (1975) 461-465

45. HAYWARD, M.E.
Serological Studies with Herpes Simplex Virus.
Br. J. exp. Path. 30 (1949) 520-529

46. HEILIG, R.
HOFF, H.
Ober psychogene Entstehung des Herpes labialis.
Med. Klinik 24 (1928) 1472

47. HEILIG, R.
HOFF, H.
Zentrale Regulation der Immunkörperproduktion.
Ges. der Ärzte, Wien, 11. Mai 1928, 716

48. HOLMES, T.H.
RAHE, R.H.
The Social Readjustment Rating Scale.
J. Psychosom. Res. 11 (1967) 213

49. HOOKS, J.J.
BURNS, W.
HAYASHI, K.
GEIS, S.
NOTKINS, A.L.
Viral spread in the presence of neutralizing antibody: Mechanisms of persistence in foamy virus infection.
Infect. Immun. 14 V, (1976) 1172-1178

50. HUTFIELD, D.C.
WASLEY, G.D.
GRAY, E.
Immunological and Epidermiological Investigations of Genital Strains of Herpes Simplex Virus.
Brit. J. vener. Dis. 43 (1967) 48-52

51. ISAACS, A.
Interferon
Adv. Virus Res. 10 (1963) 1-38

52. JAMUNI, A.
HOLDEN, M.
The Role of Leucocytes in Immunity to Herpes.
J. Immunol. 26 (1934) 395-400

53. JANICKI, M.P.
Recurrent Herpes Labialis and Recurrent Aphthous Ulceration: Psychological Components.
Psychother. Psychosom. 19 (1971) 288-293

54. JARRATT, M.J.
Herpes simplex and Herpes zoster and their management.
In: Dermatology Update
Elsevier, New York, (1979) 209-215

55. JENSEN, M.M.
Transitory Impairment of Interferon Production on Stressed Mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128 (1968) 174-178

56. JENSEN, M.M.
RASMUSSEN, A.F.
Stress and Susceptibility to viral Infections.
J. Immunol. 90 (1963) 21-23

57. JOHNSSON, T.
LAYENDER, J.F.
HULTIN, E.
RASMUSSEN, A.F.
The Influence of Avoidance - Learning Stress on Resistance to Coxsackie B Virus in Mice.
J. Immunol. 91 (1963) 569-575

58. KAPLAN, A.S.
Herpes Simplex and Pseudorabies Virus.
In: Virology Monographs
Springer Verlag, Wien, New York, 1929

59. KAPLAN, A.S.
The Herpesvirus
Academic Press, New York and London, 1973

60. KASS, E.H.
Hormones and Host Resistance to Infection.
Bacteriol. Rev. 24 (1960) 177

61. KASS, E.H.
FINNLAND, M.
Adrenocortical Hormones in Infection and Immunity.
Ann. Rev. Microbiol. 7 (1953) 361

62. KATCHER, A.H.
BRIGHTMAN, V.
LUBORSKY, L.
SHIP, I.
Prediction of the Incidence of Recurrent Herpes Labialis and Systemic Illness from Psychological Measurements.
J. Dent. Res. 52 (1973) 49-58

63. KAUFMAN, R.H.
RAWLS, W.E.
Herpes Genitalis and its Relationship to Cervical Cancer.
Ca. 24 (1975) 258-265

64. KELLER, J.M.
SPEAR, P.G.
ROIZMAN, B.
Protein Specified by Herpes Simplex Virus. III. Viruses Differing in their Effect on Social Behavior of Infected Cells Specify Different Membrane Glycoproteins.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 65 (1970) 865-871

65. KILBOURNE, E.D.
The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. I. Prolongation of Survial Time and Suppression of Inflammation in Chick Embryos with Influenca B Virus.
J. Immunol. 74 (1955) 57

66. KILBOURNE, E.D.
The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. II. Effects on Antibody Formation and Acquired Immunity.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 90 (1956) 685

67. KILBOURNE, E.D. — The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. III. Effects on Certain Dynamics of Influenca Virus Increase. J. Exp. Med. 106 (1957) 851-862

68. KILBOURNE, E.D. — The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. IV. Negation of Interference as the Mechanism by which Cortisone Induces Increased Virus Yields. J. Exp. Med. 106 (1957) 863-881

69. KILBOURNE, E.D. — The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. V. Inhibition of Influenca Virus Synthesis. J. Exp. Med. 106 (1957) 883-892

70. KILBOURNE, E.D.
SMART, K.M.
POKORNY, B.A. — Inhibition by Cortisone of the Synthesis and Action of Interferon. Nature, 190 (1961) 650-651

71. KLEIN, R.J. — Pathogenetic mechanisms of recurrent HSV-Infection. Arch. Virol. 51 (1976) 1-13

72. LAVENDER, J.F.
JOHNSSON, T.
RASMUSSEN, A.F. — The Effect of Acute and Chronic Stress on Suspectibility of White Mice to Type II Polio Virus Infection. Bact. Proc, 95 (1960)

73. LIBIKOVÂ H.
POGADY, J.
RAJCANI, J.
SKODACEK, F.
CIAMPOR, F.
KOCISOVA, M. — Latent Herpesvirus Hominis 1 in the Central Hervous System of Psychotic Patients. Acta virol. 23 (1979) 231-239

74. LIBIKOVA, H.
POGADY, J.
WIEDERMANN, V.
BREIER, S. — Search for herpetic antibodies in the cerebrospinal fluid in senile dementia and mental retardation. Acta virol. 19 (1975) 493

75. LIEB, J. — Remission of Recurrent Herpes Infection During Therapy with Lithium (Letter). N. Engl. J. Med. 301 (1980) 942

76. LOPEZ, C.
O'REILLY, R.J. — Cell-mediated immune responses in recurrent Herpesvirus infection. J. Immunol. 118 (1977) 895-902

77. LORD, A.
SUTTON, R.N.
BAKER, A.A.
HUSSEIN, S.A. — Serological Studies in the Elderly. Age Ageing, 7 (1978) 116-122

78. LUBORSKY, L.
MINTZ, J.
BRIGHTMAN, V.J.
KATCHER, A.H. — Herpes Simplex Virus and Moods: A Longotudinal Study. J. Psychosom. Res. 20 (1977) 543-548

79. LYCKE, E. — Aggression in Mice Associated with Changes in the Monoamine-Metabolism of the Brain. Experientia, 25 (1969) 951-953

80. LYCKE, E. — The Herpes Simplex Virus Encephalitis in Mice at Different Environmental Temperatures. Acta "Pathol. Microbiol. Scand. (B), 79 (1971) 502-510

81. LYCKE, E.
MODIGH, K.
ROOS, B.E. — The Monoamine-Metabolism in Viral Encephalitides of the Mouse. I Virological and Biochemical Results. Brain Research. 23 (1970) 235-246

82. LYCKE, E.
MORLY, R.
ROOS, B.E. — A Serological Study on Mentally Ill Patients. Brit. J. Psych. 124 (1974) 273-279

83. LYCKE, E.
ROOS, B.E. — Effect on the Monoamine-Metabolism of the Mouse Brain by Experimental Herpes Simplex Infection. Axperientia, 24 (1968) 687-689

84. LYCKE, E.
ROOS, B.E.
The Monoamine-Metabolism in Virus Encephalitides of the Mouse. Turnover of Monoamines in Mice Infected with Herpes Simplex Virus.
Brain Research. 44 (1972) 603-613

85. LYCKE, E.
ROOS, B.E.
Influence of Changes in brain monoamine metabolism on behaviour of Herpes simplex-infected mice.
J. neurol. Science 22 (1974) 277-289

86. MAC KENNA, R.M.B.
Psychosomatic factors in cutaneous diseases.
Lancet, 2 (1944) 679

87. MARSH, J.T.
RASMUSSEN, A.F. jr.
Effects of Exposure to Fear Producing Stressors on Mouse Organ Weights and Leucocytes Counts.
Fed. Proc. 18 (1959) 583

88. MARSH, J.T.
RASMUSSEN, A.F., jr.
Response of Adrenals, Thymus, Spleen and Leucocytes to Shuttle Box and Confinement Stress.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 104 (1960) 180-183

89. MATUSSEK, N.
Neuroendokrinologische Untersuchungen bei depressiven Syndromen.
Nervenarzt, 49 (1978) 569-575

90. MC DONALD, A.D.
WILLIAMS, M.C.
MANFREDA, J.
WEST, R.
Neutralizing Antibodies to Herpesvirus Types 1 and 2 in Carcinoma of the Cervix, Carcinoma in situ and Cervical Dysplasia.
Am. J. Epidemiol. 100 (1974) 130-135

91. MUNOZ, N.
Effect of Herpescorus Type 2 and Hormonal Imbalance on the Uterine Cervix of the Mouse.
Cancer Res. 33 (1973) 1504-1506

92. NAGINGTON, J.
ROOK, A.
Virus and related infection.
In: Textbook of Dermatology
Hrsg.: A. Rook, D.S. Wilkinson, F.J.G. Ebling,
Blackwell, Scientific Publications Oxford
Lond, Edinburgh, Melbourne, Vol 1 (1979)
607-638

93. NASEMANN, Th.
SCHAEG, G.
SCHULTKA, O.
Viruskrankheiten der Haut, der Schleimhäute
und des Genitals.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4 (1974)
125-152

94. OBERMAYER, M.E.
Psychocutaneous Medicine.
Springfield, Illinois, Charles
C. Thomas, 1955

95. ORMSBY, O.S.
MONTGOMERY, H.
Diseases of the Skin.
Philadelphia, Lea & Febiger (1944) 425

96. PARKER, J.D.J.
BANATVALA, J.E.
Herpes Genitalis. Clinical and Virological
Studies.
Brit. J. ven. Dis. 43 (1967) 212-216

97. PAUL, G.L.
The Production of Blisters by Hypnotic
Suggestion: Another Look.
Psychosom. Med. 25 (1963) 233-243

98. PERDRAU, J.R.
Inactivation and Reactivation of the
Virus of Herpes.
Proc. Ray. Soc. London, s.B., 109 (1931)
304-308

99. POKORNY, A.D.
RAWLS, W.E.
ADAM, E.
MEFFERD, R.B.
Depression, Psychopathy and Herpesvirus
Type 1 Antibodies.
Arch. Gen. Psych. 29 (1972) 820-822

100. PRESTON, K.
Depression and skin disease.
Med. J. of Australia 56 (1969) 326-329

101. RAGER-ZISMAN, B.
ALLISON, A.C.
Mechanism of immunologic resistance to Herpes simplex virus (HSV-1) infection.
J. Immunol. 116 (1976) 35-40

102. RASMUSSEN, A.F.
Emotion and Immunity.
Annals of the New York Academy of Science 164 (1969) 458-462

103. RASMUSSEN, A.F.jr.
MARSH, J.T.
BRILL, N.Q.
Increased Susceptibility to Herpes simplex in Mice subjected to Avoidance-Learning Stress or Restraint.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 96 (1957) 183-189

104. RAWLS, W.E.
KAUFMAN, R.H.
Herpesvirus and Other Factors Related to the Genesis of Cervical Cancer.
Clin. Obstet. Gynecol. 13 (1971) 857-872

105. RENNICK, P.M.
NOLAN, D.C.
BAUER, R.B.
LERNER, A.M.
Neuropsychologic and Neurologic Follow-Up after Herpesvirus Hominis Encephalitis.
Neurology (Minneap.) 23 (1973) 42-47

106. RIMON, R.
HALONEN, P.
HSV-Infection and Depressive Illness.
Dis. Nerv Sys., 30 (1969) 338-340

107. RIMON, R.
HALONEN, P.
AN HINEN, E.
EVOLA, K.
Complement Fixing Antibody to Herpes Simplex Virus in Patients with Psychotic Depression.
Dis. Nerv. Syst., 32 (1972) 822-824

108. ROGGENDORF, M.
Herpes labialis, Kompendium.
Selecta, 49 (1979) 4562

109. RYTEL, N.W.
KILBOURNE, E.D.
The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. VIII. Suppression by Cortisone of Interferon Formation in Mice Injected with Newcastle Disease Virus.
J. Exp. Med. 123 (1966) 767-776

110. SACK, W.Th.
Psyche und Haut.
In: Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.
Hrsg.: J. Jadassohn et al.
Julius Springer Verlag, Berlin, Bd. 4,T.2, (1933) 1302-1382

111. SANBORN, D.E.
SANBORN, C.J.
CIMBOLIC, P.
NISWANDER, G.D.
Suicide and Stress-related Dermatoses.
Dis. Nerv, Syst., 33 (1974) 391-394

112. SAUL, L.J.
Some Observations on the Relation of Emotions and Allergy.
Psychosomat. Med. 3 (1941) 66-71

113. SCHAPIRO, S.
EIDUSON, S.
GELLES, E.
Neonatal Adrenal Cortical Responses to Stress and Vasopressin.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 109 (1962) 937-941

114. SCHILDKRAUT, J.J.
KETSY, S.S.
Biogenic amines and emotions.
Science, 156 (1967) 21-30

115. SCHILDKRAUT, J.J.
SEYMOUR, S.K.
Biogenic Amines and emotion.
Science, 156 (1967) 21-28

116. SCHMIDT, J.R.
RASMUSSEN, A.F.jr.
The Influence of Environmental Temperature on the Course of Experimental Herpes Simplex Infection.
J. Infect. Dis. 107 (1960) 356-360

117. SCHMIDT, J.R.
RASMUSSEN, A.F.
Activation of Latent HS Encephalitis by Chemical Means.
J. Inf. Dis. 106 (1960) 154-158

118. SCHRECK, J.M.
The Psychological Component in an Case of Herpes Simplex.
Psychosomatic Med. 9 (1947) 62-64

119. SCHORMANN, H.
Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.
Urban und Schwarzenberg, München, Berlin (1958)

120. SCHWARTZ, J.
ELIZAN, T.S.
Chronic Herpes Simplex Virus Infection.
Arch. Neurol. 28 (1973) 224-230

121. SCOTT, T.F.
MC NAIS,
TOKUMARU, T.
Viral and Rickettsial Infections of Man
ed. F.L. Horsfall, J. Tamm
Pitman, London, S. 757

122. SCRIBA, M.
HSV-Infection in guinea pigs: an animal model for studying latent and recurrent HSV-Infection.
Infect. Imm. 12 (1975) 162-165

123. SELYE, H.
Stress
Acta Inc. Montreal, 1950

124. SHAWS, D.M.
CAMPS, F.E.
ECCLESTA, E.G.
'5-HT in the hind brain of depressiv suicides.
Brit. J. Psychiat. 113 (1967) 1407-1411

125. SHEARER, M.L.
FINCH, S.M.
Periodic organic psychosis associated with recurrent herpes simplex.
New. Engl. J. Med. 271 (1964) 494-497

126. SHERWOOD, P.H.
Letter: Multiple Sclerosis: Absence of Fever Blisters.
Lancet, 2 (1975) 1151

127. SHIP, I.I.
BRIGHTMAN, V.J.
LASTER, L.L.
The Patient with Recurrent Aphthous Ulcers and the Patient with Recurrent Herpes Labialis. A Study of Two Population Samplis.
J. am. dent. Ass., 75 (1967) 645-654

128. SINCLAIR, A.J.M.
Psychological aspects in dermatology.
Aust. J. Derm. 1 (1951) 55

129. SINGER, A.
STEVENSON, M.
Carcinoma of the Cervix and Herpesvirus.
Br. Med. J. 3 (1972) 290

130. SMART, K.M.
KILBOURNE, E.D.
The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. VI. Inhibition by Hydrocortisone of Interferon Synthesis in the Chick Embryo.
J. Exp. Med. 123 (1966) 299-307

131. SMART, K.M.
KILBOURNE, E.D.
The Influence of Cortisone on Experimental Viral Infection. VII. Kinetics of Interferon Formation and its Inhibition with Hydrocortisone in Relation to Viral Strain and Virulence.
J. Exp. Med. 123 (1966) 309-324

132. SMITH, I.W.
PEUTHERER, J.F.
MACCALLIUM, F.O.
The Incidence of Herpes-Virus Hominis Antibody in the Population.
J. Hyg. (Camb.) 65 (1967) 395-408

133. SOLOMON, G.F.
ANKRAUT, A.A.
KASPER, P.
Immunity, Emotions and Stress
Psychotherapy and Psychosomatics, 23 (1974) 209-217

134. SPRUANCE, S.L.
OVERALL, J.C.jr.
KERN, E.R.
KRUEGER, G.G.
PLIAM, V.
MILLER, W.
The Natural History of Recurrent Herpes Simplex Labialis: Implications for Antiviral Therapy.
N. Engl. J. Med. 297 (1977) 69-75

135. TIMMER, R.F.
Changes in Corticosterone Levels after Severe Stress in the Rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 110 (1963) 694

136. TOKUMARU, T.A.
A Possible Role of yA-Immunglobulin in Herpes Simplex Virus Infections in Man.
J. Immun. 97 (1966) 248-259

137. TOKUMARU, T.A. Pseudorabies Virus-Induced Neural Hyperactivity Following Ocular and Skin Infections in the Rat.
Res. Commun. Pathol. Pharmacol. 10 (1975) 533-542

138. ULLMANN, M. Herpes simplex and second degree burns induced under hypnosis.
Am. J. Psych. 103 (1947) 828-830

139. WALDMEIER, P.C. Noradrenergic Transmission a Depression: Under - or Overfunction?
Pharmakopsychiat. 14 (1981) 3-9

140. WALZ, M.A. Latent ganglionic infection with Herpes simplex virus type 1 and 2: Viral Reactivation in vivo after neurectomy.
Science, 184 (1974) 1185-1187

141. WEICHSELBAUM, P. Herpes Recurrens - Emotional Factors: Report of a Case.
Psychosomat. Med. 18 (1956) 81-83

142. WERTHER, Ober psychogene Dermatosen.
Z. Ärztl. Fortbilg. 26 (1929) 341-346

143. WHITLOCK, F.A. Psychophysiologische Aspekte bei Hautkrankheiten.
Perimed. Fachbuch Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen (1980)

144. WIESMANN, E. Medizinische Mikrobiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978)

145. WILSON, L.G. Viral encephalopathy mimicking functional psychosis.
Am. J. Psychiat. 133 (2) (1976) 165-170

146. WITTKOWER, E.
RUSSELL, B Emotional Factors in Skin Diseases
New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1953

147. YAMADA, A.
JENSEN, M.M.
RASMUSSEN, A.F.jr.

Stress and susceptibility to viral infections. III. Antibody response and viral retention during avoidance - learning stress. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 116 (1964) 677-680

Danksagung

Frau Professor Dr. Ilse Rechenberger danke ich für die Oberlassung des Themas, ihre Anleitung und Unterstützung.

Lebenslauf

Am 31. März 1958 wurde ich als Tochter des Arztes Lutwin Beck und der Ärztin Margret Beck, geb. Martin, in Wuppertal geboren. Ich besuchte zuerst die Volksschule in Wuppertal, später in Mainz. 1968 trat ich in das Maria-Ward-Gymnasium in Mainz ein. In Düsseldorf besuchte ich das Goethe-Gymnasium und erlangte mein Reifezeugnis 1977 auf der St. Ursula-Schule in Düsseldorf. Bis zur Zulassung zum Medizinstudium im Sommersemester 1978 studierte ich zwei Semester Psychologie an der Catholic University of America in Washington, D.C., USA. Mein Physikum legte ich 1980 in Düsseldorf ab. Nach dem ersten klinischen Semester unterbrach ich das Medizinstudium, um ein Studienjahr in Kanada zu verbringen. An der McGill University in Montreal studierte ich Psychologie und andere Fächer. Im Sommer 1981 legte ich den ersten, im Sommer 1983 den zweiten und im November 1984 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung jeweils in Düsseldorf ab. Die Urkunde meiner Approbation als Arzt wurde mir am 22. Januar 1985 ausgestellt.
Seit August 1982 bin ich mit Lucas Brenninkmeyer verheiratet.

Eva Maria Brenninkmeyer, geb. Beck